

**NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos. - Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o, fracciones XXII y XXIV, 17 Bis, fracción III, 17 Bis 2, 194, último párrafo, 194 Bis, 195, primer párrafo, 197, 201, 205, 210, 212, 221, 222, 225, 226, 227 y 231 de la Ley General de Salud; 3o, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I y XIII, 41, 43, 47, fracción IV y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 8, 9, 10, 11, 15, fracción V, 18, 100, 109, 110 y 112, del Reglamento de Insumos para la Salud; 2, apartado C, fracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3, fracciones I, letra b y I, y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

**CONSIDERANDO**

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el Subcomité de Insumos para la Salud presentó el 26 de febrero de 2013 al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha del 5 de marzo de 2013, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentarán sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la respuesta a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47, fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, tengo a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

**PREFACIO**

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes Unidades Administrativas e Instituciones:

SECRETARÍA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

SECRETARÍA DE ECONOMÍA.

Dirección General de Análisis y Seguimiento a Tratados Comerciales Internacionales.

Dirección General de Política de Comercio Interior.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACIÓN.

Sección 89.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS MÉXICO, A.C.

COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Unidad de Control Técnico de Insumos.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

## INDICE

0. Introducción.
1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Documentación.
6. Sistema de Gestión de Calidad.
7. Personal.
8. Instalaciones y equipos.
9. Validación y calificación.
10. Sistemas de producción.
11. Laboratorio de Control de Calidad.
12. Contratistas.
13. Distribuidores.
14. Quejas y Retiro de Producto del Mercado.
15. Fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos.
16. Destrucción y destino final de residuos.
17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
18. Bibliografía.
19. Observancia.
20. Vigencia.

Apéndice Normativo A.

### 0. Introducción

La salud es un eje fundamental para el bienestar y desarrollo, en este contexto los fármacos son uno de los elementos más importantes en la fabricación de medicamentos, los cuales son esenciales para el cuidado de la salud. La fabricación de fármacos incluye las operaciones que se realizan desde la recepción de los insumos, la producción, empaque, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación es indispensable para asegurar la calidad y pureza de los fármacos.

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo.

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos comercializados en el país o para fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica.

#### 1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos o principios activos comercializados en el país o fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica y almacenes de distribución de fármacos o principios activos.

### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, se sugiere consultar las siguientes normas oficiales mexicanas vigentes o las que las sustituyan:

**2.1.** Norma Oficial Mexicana NOM-002-SCFI-2011, Productos preenvasados-Contenido neto-Tolerancias y métodos de verificación.

**2.2.** Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

**2.3.** Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales.

**2.4.** Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.

**2.5.** Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (Modifica a la NOM-059-SSA1-1993, Publicada el 31 de julio de 1998).

**2.6.** Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996).

**2.7.** Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

**2.8.** Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

### **3. Definiciones**

Para efectos de esta Norma se entiende por:

**3.1 Acción correctiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

**3.2 Acción preventiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable.

**3.3 Aguas madres**, a los líquidos obtenidos a partir de las separaciones efectuadas para la obtención de productos intermedios y productos terminados, que contienen cantidades recuperables y/o reusables de materia prima, producto intermedio y/o producto terminado.

**3.4 Acuerdo técnico**, al documento en el que se formalizan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describen claramente las obligaciones y responsabilidades de cada una de ellas.

**3.5 Almacén**, al área donde se guardan materias primas, materiales, intermedios y fármacos, en condiciones controladas de orden y limpieza.

**3.6 Autocontención**, al conjunto de condiciones físicas y operacionales que evitan la liberación de partículas de alto riesgo al exterior, lo cual incluye barreras físicas, colectores y sistemas de aire independientes y dedicados, así como el tratamiento de efluentes, aire de extracción y materiales residuales antes de su disposición final.

**3.7 Buenas prácticas de fabricación**, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los fármacos elaborados tengan y mantengan las características de pureza y calidad requeridas para su uso.

**3.8 Calibración**, al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento, sistema de medición, representados por una medición material y los valores conocidos a un patrón de referencia.

**3.9 Calificación**, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**3.10 Calidad**, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**3.11 Certificado de análisis**, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

**3.12 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

**3.13 Componente**, a todas las sustancias que intervienen en las diferentes etapas de la fabricación del fármaco.

**3.14 Contaminación**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**3.15 Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**3.16 Control de proceso**, a la verificación que se lleva a cabo en los procesos con el objeto de asegurar que está ocurriendo lo especificado.

**3.17 Cosecha posterior**, al producto recuperado a partir de las aguas madres.

**3.18 Documento maestro**, al documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**3.19 Especificación**, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**3.20 Etapa crítica**, a la etapa de producción que debe ser especialmente controlada para asegurar que el producto intermedio o producto terminado cumpla con sus especificaciones.

**3.21 Fabricación**, a las operaciones involucradas en la producción de un fármaco desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

**3.22 Fármaco**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**3.23 Fecha de caducidad**, a la que indica el fin del periodo de vida útil del fármaco.

**3.24 Fecha de reanálisis**, a la fecha límite para utilizar un fármaco o intermedio; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

**3.25 Instructivo de trabajo**, a la descripción detallada, secuencial y específica de una tarea.

**3.26 Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de envasado y producto en cualquiera de sus etapas que se reciben en una planta.

**3.27 Liberación de lote**, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

**3.28 Limpieza**, al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

**3.29 Línea Celular**, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

**3.30 Lote**, a la cantidad específica de cualquier materia prima o insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.

**3.31 Materia prima**, a la sustancia de cualquier origen natural o sintético que se use para la elaboración de fármacos.

**3.32 Material impreso**, a cualquier etiqueta, instructivo o material de acondicionamiento presente en el producto final.

**3.33 Muestra**, a la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

**3.34 Número de lote**, a la combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**3.35 Orden de producción**, a la copia de la orden maestra de producción, a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para cada lote de producción.

**3.36 Orden maestra de producción**, al documento que indica las especificaciones y cantidades de cada uno de los componentes utilizados, así como las condiciones a seguir para la fabricación del producto.

**3.37 Periodo de caducidad**, al tiempo durante el cual un fármaco contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas.

**3.38 Periodo de reanálisis**, al tiempo durante el cual un fármaco o intermedio que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

**3.39 Política**, al conjunto de criterios generales que establecen el marco de referencia para el desempeño de las actividades en materia de la presente Norma y debe ser autorizada por el mayor nivel jerárquico de la organización.

**3.40 Procedimiento normalizado de operación (procedimiento estándar de operación)**, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**3.41 Proceso de fabricación**, a la realización de las operaciones necesarias para llevar a cabo la transformación de las materias primas a productos intermedios y/o finales.

**3.42 Partida (sublote)**, a la parte de un producto o cantidad de un producto intermedio o fármaco que es producida en una sola operación de fabricación y que se identifica por una clave.

**3.43 Producción**, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto intermedio o fármaco.

**3.44 Producto intermedio**, al material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción, antes de convertirse en producto terminado.

**3.45 Producto terminado**, al fármaco o principio activo que ha cumplido con todas sus etapas de fabricación.

**3.46 Protocolo**, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

**3.47 Rastreabilidad**, a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad por medio de registros de identificación.

**3.48 Recuperación**, al tratamiento de materiales mediante un proceso para hacerlos adecuados para su uso.

**3.49 Registros**, a la evidencia de las acciones realizadas para demostrar cumplimiento de las instrucciones.

**3.50 Remanente**, a la cantidad de producto que queda en un equipo de proceso y/o en un envase como consecuencia de su manipulación durante el proceso de producción y/o envasado.

**3.51 Reporte**, al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

**3.52 Reproceso**, a la repetición de una etapa o la totalidad de un proceso de fabricación para lograr que el producto cumpla con las especificaciones establecidas.

**3.53 Retención temporal o cuarentena**, al estado de los insumos y productos que impiden su disposición para una etapa posterior y/o liberación, y que puede evidenciarse a través de la separación física u otros medios.

**3.54 Retrabajo**, al proceso diferente a los procesos de fabricación establecidos para lograr que el producto cumpla con las especificaciones.

**3.55 Revisión de la calidad del producto**, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

**3.56 Sanitización**, a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.

**3.57 Sistemas críticos**, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

**3.58 Sistema de Gestión de Calidad**, a la manera como la organización dirige y controla las actividades de su organización asociadas con la calidad.

**3.59 Transferencia de tecnología**, al procedimiento sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. La transferencia de tecnología incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normatividad vigente.

**3.60 Validación**, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

#### **4. Símbolos y abreviaturas**

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

- 4.1 BPF** Buenas Prácticas de Fabricación.
- 4.2 COFEPRIS** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- 4.3 EMSF** Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.
- 4.4 FEUM** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 4.5 HEPA** Filtros de aire de alta eficiencia (por sus siglas en inglés High Efficiency Particulate Air).
- 4.6 HVAC** Sistema de aire acondicionado y calefacción (por sus siglas en inglés, Heating, Ventilation and Air Conditioning).
- 4.7 PNO** Procedimiento normalizado de operación.
- 4.8 PAT** Tecnología analítica de procesos (por sus siglas en inglés, Process Analytical Technology).
- 4.9 CAPA** Acciones correctivas, acciones preventivas (por sus siglas en inglés, Corrective Action and Preventive Action).
- 4.10 PMV** Plan Maestro de validación.
- 4.11 Secretaría** Secretaría de Salud.

#### **5. Documentación**

##### **5.1 Generalidades.**

**5.1.1** La Gestión de la Calidad debe estar soportada con un sistema de documentación y éste es esencial para evidenciar el cumplimiento de las BPF, éstos deben estar escritos en idioma español en papel o medios electrónicos.

Todos los tipos de documentos relacionados con el proceso de fabricación de fármacos deben estar definidos en el sistema de documentación de la organización, el objetivo de contar con este sistema es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los fármacos. Se deben implementar los controles adecuados que aseguren su rastreabilidad, claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

##### **5.1.2 Tipos de Documentos:**

Los documentos que conforman el sistema de documentación incluyen pero no se limitan a:

- 5.1.2.1** Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.
- 5.1.2.2** Orden Maestra de producción.
- 5.1.2.3** Orden de producción.
- 5.1.2.4** Orden de envasado y etiquetado.
- 5.1.2.5** Expediente de lotes y partidas.
- 5.1.2.6** Especificaciones.
- 5.1.2.7** Métodos analíticos.
- 5.1.2.8** Certificados de Análisis.
- 5.1.2.9** Registros de materias primas, intermedios, material de envase, por producto.

**5.1.2.10** Protocolos y reportes de validación.

**5.1.2.11** Registros del laboratorio de control de calidad.

**5.1.2.12** Registros de uso y limpieza del equipo.

**5.1.2.13** Acuerdos técnicos.

**5.1.2.14** Procedimientos Normalizados de Operación.

**5.1.2.15** Protocolos y reportes de estabilidad.

**5.2** Elaboración y Control de la documentación.

**5.2.1** Todos los tipos de documentos relacionados con el proceso de fabricación de los fármacos deben estar definidos y declarados en el sistema de documentación de la organización.

**5.2.1.1** Los requisitos deben aplicar por igual para todos los tipos de documentos y debe establecerse en el sitio un sistema que permita el manejo y control de los documentos.

**5.2.1.2** El sistema de documentación puede existir en papel y medios electrónicos, en estos casos debe validarse la relación entre ambos sistemas para asegurar el manejo de documentos maestros y el uso de documentos electrónicos como formatos.

**5.2.1.3** Se debe asegurar la integridad de los registros durante el periodo de resguardo.

**5.2.2** Los documentos deben ser diseñados, elaborados, revisados y distribuidos bajo un sistema documentado.

**5.2.2.1** La reproducción de documentos de trabajo que provengan de documentos maestros no debe permitir la introducción de algún error durante el proceso de reproducción.

**5.2.3** Los documentos que contengan instrucciones deben ser aprobados y firmados por las personas autorizadas para tal fin, deben ser claros y deben contener fecha de emisión y vigencia.

**5.2.4** Los documentos que contienen instrucciones como los PNO, instructivos de trabajo, métodos de análisis o de prueba deben estar disponibles y de fácil acceso, el estilo y lenguaje debe ser el adecuado para el uso que se les dará y estar escritos en estilo imperativo.

**5.2.5** Todos los documentos declarados en el Sistema de Gestión de Calidad deben ser revisados periódicamente conforme a la estructura documental declarada y mantenerse actualizados.

**5.2.6** Los documentos no deben ser escritos a mano y cuando se requiera como en el caso del registro de actividades, éstos deben estar diseñados con los espacios necesarios para tal fin.

**5.3** Buenas Prácticas de Documentación.

**5.3.1** Los registros escritos a mano en documentos, deben realizarse de forma clara, legible e indeleble.

**5.3.2** El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad.

**5.3.3** Cualquier modificación al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado, fechado y permitir la lectura de la información original. Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse.

**5.4.** Resguardo de Documentos.

**5.4.1** Debe definirse claramente el lugar de resguardo de todos los documentos relacionados a la fabricación de los fármacos desde los insumos y durante todo el proceso de fabricación. Deben implementarse medidas de control que aseguren la integridad de los documentos durante todo el periodo de resguardo y evaluarse.

**5.4.2** Debe mantenerse en resguardo el expediente de fabricación de lotes y partidas de cada lote fabricado al menos un año después de su fecha de caducidad o cinco años después de que el lote fue liberado por el Responsable Sanitario. En este caso se debe conservar por el periodo que sea más largo.

**5.4.2.1** Para productos en investigación, el expediente debe conservarse en resguardo al menos 5 años después de que se concluyó el último estudio clínico en el que fue usado el lote.

**5.4.2.2** Cualquier tiempo de resguardo menor al mencionado debe fundamentarse con base en las disposiciones jurídicas aplicables.

**5.4.3** Para otro tipo de documentación del establecimiento, el periodo de resguardo dependerá de la actividad de que se trate, en el caso de la documentación de soporte relacionada al expediente del producto ésta debe mantenerse mientras el producto se comercialice y haya concluido el periodo de resguardo del último lote comercializado.

En el caso de los documentos de soporte de la validación de proceso, estabildades, etc., ésta debe conservarse por un periodo que cubra el tiempo de resguardo de todos los lotes liberados bajo los resultados de estas validaciones o estudios.

El Sistema de Gestión de Calidad debe describir todos los documentos necesarios para asegurar la pureza y calidad de los fármacos.

#### **5.5 Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.**

**5.5.1** Se debe contar con un EMSF, que describa las actividades relacionadas al cumplimiento de BPF del fabricante, mismo que deberá mantenerse actualizado.

**5.5.2** Los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos comercializados en el país y/o con fines de investigación para uso clínico, deberán hacer del conocimiento de la COFEPRIS, mediante escrito libre, el EMSF con el que cuenten, en los términos descritos en el numeral 5.5.1.

**5.5.3** El EMSF debe contener al menos la siguiente información:

**5.5.3.1** Información del fabricante:

**5.5.3.1.1** Razón social.

**5.5.3.1.2** Dirección del sitio de fabricación.

**5.5.3.1.3** Responsable Sanitario o persona autorizada y Representante Legal con número de teléfono y correo electrónico de contacto de ambos.

**5.5.3.2** Actividades de fabricación autorizadas:

**5.5.3.2.1** Copia de la Licencia Sanitaria o autorización equivalente en el extranjero y el o los Certificados de BPF vigentes emitidos o reconocidos por COFEPRIS.

**5.5.3.2.2** Resumen de las actividades de fabricación, importación, exportación y distribución, incluyendo otros giros no incluidos al alcance de la Licencia Sanitaria o del Certificado de BPF.

**5.5.3.2.3** Tipo de productos fabricados en el sitio (clasificación terapéutica y clasificación química).

**5.5.3.2.4** Lista de productos que incluya al menos denominación genérica, fabricante(s) del principio activo, proceso realizado por el sitio (producción, envasado, etiquetado, distribución, control de calidad y liberación), cuando se trate de productos importados deberá señalar esta condición y el proceso que realiza, indicar desde qué año el producto se comercializa, en caso de no comercializarse deberá indicar desde qué fecha y el motivo.

**5.5.3.2.5** Lista de visitas de verificación de BPF de los últimos 5 años donde se indique la autoridad que los inspeccionó, así como el motivo y alcance de la visita.

**5.5.3.3** Sistema de Gestión de Calidad del fabricante:

**5.5.3.3.1** Debe contener un resumen con la descripción del Sistema de Gestión de Calidad con el que trabaja la empresa y los modelos o estándares de referencia que utiliza.

**5.5.3.3.2** Personal responsable de dar mantenimiento al Sistema de Gestión de Calidad incluyendo a la Alta Dirección conforme al organigrama de la empresa.

**5.5.3.3.3** Si el sitio cuenta con alguna acreditación o certificación de su Sistema de Gestión de Calidad, deberá adjuntar una copia y mostrar evidencia del organismo que lo acreditó o certificó.

**5.5.3.4** Liberación de producto terminado:

**5.5.3.4.1** El Responsable Sanitario que libere los productos debe cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones que resulten aplicables.

**5.5.3.4.2** Descripción general del proceso de liberación de lotes de producto terminado.

**5.5.3.4.3** Declaración sobre el uso de estrategias de control como PAT o Liberación en tiempo real.

**5.5.3.5** Calificación de proveedores o contratistas:



**5.5.3.5.1** Debe contener un resumen de la cadena de suministro implementado.

**5.5.3.5.2** Descripción del sistema de certificación y/o calificación de proveedores de materiales primarios y secundarios, proveedores de materias primas, contratistas de servicios que impactan la calidad del producto de manera directa y maquiladores.

**5.5.3.5.3** En el caso de materias o fármacos de origen bovino, medidas adoptadas para asegurar que los productos fabricados cumplen con las directrices sobre Encefalopatía Espongiforme Transmisible.

**5.5.3.5.4** Medidas adoptadas cuando se sospecha o identifica en la cadena de suministro la falsificación de insumos.

**5.5.3.5.5** Asistencia técnica o científica en el proceso de fabricación y análisis.

**5.5.3.5.6** Lista de contratistas o maquiladores de los procesos de fabricación o de análisis, etapa de proceso que realizan y las autorizaciones, certificaciones o documentos equivalentes conforme al giro del establecimiento.

**5.5.3.5.7** Contrato de servicios y/o acuerdo de calidad donde se detallen las responsabilidades de cada parte involucrada y el cumplimiento de las BPF.

**5.5.3.6** Gestión de Riesgos de Calidad:

**5.5.3.6.1** Resumen de las metodologías de Gestión de Riesgos de Calidad utilizadas por el fabricante.

**5.5.3.7** Revisión de la calidad del producto:

**5.5.3.7.1** Resumen de la metodología usada para la revisión de la calidad del producto, que incluya especificaciones y metodología analítica para materias primas, intermedios y producto terminado.

**5.5.3.8** Personal:

**5.5.3.8.1** Organigrama de la empresa que muestre la relación entre el Responsable Sanitario o persona autorizada y la Alta Dirección de la empresa, así como la relación entre las áreas operativas para la gestión de la calidad, producción y control de calidad.

**5.5.3.8.2** Número de empleados involucrados en la gestión de calidad, producción, envasado, control de calidad, almacenamiento y distribución.

**5.5.3.9** Instalaciones y equipos:

**5.5.3.9.1** Instalaciones:

**5.5.3.9.1.1** Descripción de la planta, tamaño del sitio, edificios, tipo de fabricación realizada por edificio y mercado de destino de lo fabricado en cada edificio.

**5.5.3.9.1.2** Plano arquitectónico o diagrama de las áreas de fabricación del sitio.

**5.5.3.9.1.3** Planos de flujo de materiales, flujo de personal, flujo de productos, flujo de residuos o desechos, distribución de equipos, clasificación de áreas, presiones diferenciales.

**5.5.3.9.1.4** Planos de almacenes, indicando aquéllos donde se resguarde material o producto que requiera condiciones especiales.

**5.5.3.9.1.5** Descripción del sistema de aire acondicionado y calefacción.

**5.5.3.9.1.6** Descripción y diagramas del sistema de agua y calidad de agua producida.

**5.5.3.9.1.7** Descripción y planos de otros sistemas críticos que tenga la empresa como: vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno.

**5.5.3.9.2** Equipos:

**5.5.3.9.2.1** Lista de los principales equipos e instrumentos involucrados en la fabricación y el laboratorio de control de calidad.

**5.5.3.9.2.2** Descripción de los métodos de sanitización y/o limpieza para aquellas superficies que están en contacto con el fármaco o son de uso multiproducto.

**5.5.3.9.2.3** Descripción de los sistemas computacionales involucrados en la fabricación y el control de calidad.

**5.5.3.10** Documentación:

**5.5.3.10.1** Descripción del sistema de documentación.

**5.5.3.10.2** Lista de documentos resguardados en un sitio distinto al de fabricación, dirección de estos sitios de resguardo, el sistema de control de esos documentos y la disponibilidad de esta documentación.

**5.5.3.11** Producción:

**5.5.3.11.1** Tipo de productos fabricados:

**5.5.3.11.1.1** Cuando las áreas utilizadas para la fabricación de productos con fines de investigación clínica son distintas a las áreas de fabricación de lotes comerciales se debe incluir la información de las áreas de producción y personal.

**5.5.3.11.1.2** Listado de principios activos de alta potencia, tóxicos o peligrosos, en el caso de que el establecimiento los fabrique.

**5.5.3.11.1.3** Describir los productos que requieren áreas y/o equipo dedicado o son producidos por campaña.

**5.5.3.11.1.4** Declaración del uso de tecnología relevante y sistemas computacionales asociados a estrategias de control como PAT.

**5.5.3.11.2** Descripción de la política para la validación de procesos.

**5.5.3.11.3** Manejo de materiales y almacenamiento:

**5.5.3.11.3.1** Directrices para el muestreo, cuarentena, liberación y almacenamiento de materias primas, materiales de envase, productos intermedios, producto terminado.

**5.5.3.11.3.2** Directrices para el manejo de materiales y productos rechazados.

**5.5.3.12** Control de Calidad:

**5.5.3.12.1** Descripción de las actividades de control de calidad en términos de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas llevadas a cabo en el sitio.

**5.5.3.13** Distribución, quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado:

**5.5.3.13.1** Descripción del proceso utilizado para verificar que los clientes a los que se les distribuyen los fármacos son entidades legalmente establecidas y cuentan con las autorizaciones o su equivalente para el manejo de éstos.

**5.5.3.13.2** Descripción del sistema que asegura que durante la distribución se mantienen las condiciones requeridas por los fármacos como el monitoreo y control de temperatura.

**5.5.3.13.3** Directrices para la distribución y para asegurar que la rastreabilidad del fármaco se mantiene.

**5.5.3.13.4** Medidas tomadas para prevenir que los productos fabricados sean falsificados o comercializados ilegalmente.

**5.5.3.13.5** Descripción del sistema para el manejo de quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado.

**5.5.3.14** Autoinspección:

**5.5.3.14.1** Descripción del sistema de autoinspección con enfoque en los criterios utilizados para la selección de las áreas cubiertas en las inspecciones planeadas y las actividades de seguimiento.

**5.6** Especificaciones. Éstas deben incluir al menos lo siguiente:

**5.6.1** Deben existir especificaciones para las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado.

**5.6.1.1** Especificaciones de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque.

Estas especificaciones deben incluir al menos lo siguiente:

**5.6.1.1.1** Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (Farmacopeas o especificaciones del fabricante).

**5.6.1.1.2** Fabricante aprobado para las materias primas.

**5.6.1.1.3** Fabricante aprobado del envase primario.

**5.6.1.1.4** Proveedor aprobado de los demás insumos.

**5.6.1.1.5** Una muestra de los materiales impresos.

**5.6.1.1.6** Instrucciones para el muestreo y pruebas a realizar.

- 5.6.1.1.7** Los límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.
- 5.6.1.1.8** Condiciones de almacenamiento.
- 5.6.1.1.9** Periodo de reanálisis y número de reanálisis.
- 5.6.1.1.10** Precauciones para el manejo del material.
- 5.6.1.2** Especificaciones para producto intermedio.
  - 5.6.1.2.1** Deben existir especificaciones para producto intermedio, incluyendo el tiempo y las condiciones de almacenamiento.
  - 5.6.1.3** Especificaciones de producto terminado.
    - 5.6.1.3.1** Las especificaciones de producto terminado deben incluir al menos lo siguiente:
      - 5.6.1.3.1.1** Nombre genérico del producto y código interno asignado.
      - 5.6.1.3.1.2** Fórmula química del producto.
      - 5.6.1.3.1.3** Forma física en que se comercializa y envase primario.
      - 5.6.1.3.1.4** Instrucciones para el muestreo.
      - 5.6.1.3.1.5** Método de análisis.
      - 5.6.1.3.1.6** Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.
      - 5.6.1.3.1.7** Condiciones de almacenamiento.
      - 5.6.1.3.1.8** Periodo de caducidad o reanálisis del producto.
      - 5.6.1.3.1.9** Precauciones para el manejo del producto.
- 5.7** Orden Maestra de Producción.
  - 5.7.1** Debe existir por escrito una orden maestra de producción por cada producto y tamaño de lote a fabricar.
  - 5.7.2** La orden de producción debe incluir al menos:
    - 5.7.2.1** Denominación genérica del producto y un código interno asignado.
    - 5.7.2.2** Forma física.
    - 5.7.2.3** Concentración o presentación.
    - 5.7.2.4** Tamaño de lote.
    - 5.7.2.5** Lista de materias primas, materiales, código y cantidades, incluidas aquellas que no aparezcan en el producto final.
    - 5.7.2.6** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.
  - 5.7.3** Las instrucciones de producción deben incluir al menos:
    - 5.7.3.1** El área en que se realiza cada etapa del proceso.
    - 5.7.3.2** Los equipos a utilizar.
      - 5.7.3.3** Los métodos o las referencias cruzadas para la preparación de los equipos críticos del proceso de producción como son las operaciones de limpieza, armado, calibración, esterilización, etc.
      - 5.7.3.4** El despeje del área a utilizar que asegure que esté libre de productos anteriores, documentos, equipos y materiales no necesarios.
      - 5.7.3.5** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar la producción del producto.
      - 5.7.3.6** Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso, los parámetros críticos del proceso como son tiempos, temperaturas, condiciones específicas.
      - 5.7.3.7** Los controles en proceso a realizar, la frecuencia y los límites de aceptación.
      - 5.7.3.8** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.
- 5.8** Orden de envasado y etiquetado.

**5.8.1** Debe existir una orden e instrucciones maestras para el envasado y etiquetado para cada producto y por cada tamaño de lote, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.

**5.8.2** La orden de envasado debe incluir al menos lo siguiente:

**5.8.2.1** Denominación genérica del producto, código interno asignado.

**5.8.2.2** Lote del producto.

**5.8.2.3** Forma física.

**5.8.2.4** Presentación final.

**5.8.2.5** Descripción y tamaño del envase primario.

**5.8.2.6** Lista completa de todos los materiales necesarios para el envasado del producto y su embalaje, que incluya códigos, cantidades y si aplica la referencia cruzada a sus especificaciones.

**5.8.2.7** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.

**5.8.3** Las instrucciones de envasado deben incluir al menos lo siguiente:

**5.8.3.1** Representación gráfica del embalaje del producto o la referencia cruzada para su consulta.

**5.8.3.2** Despeje del área de trabajo que asegure que está libre de productos anteriores o materiales no necesarios.

**5.8.3.3** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar el envasado del producto.

**5.8.3.4** Instrucciones detalladas para cada etapa del proceso, incluyendo los parámetros críticos del proceso y el quipo a utilizar.

**5.8.3.5** Los controles en proceso a realizar, instrucciones para el muestreo, la frecuencia y los límites de aceptación.

**5.8.3.6** Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.

**5.8.3.7** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.

**5.9** Expediente de lotes y partidas.

**5.9.1** Debe existir un expediente de producción por cada lote de producto, y contener la orden e instrucciones de producción con el registro de las actividades realizadas para la elaboración del producto.

Este expediente debe contener al menos lo siguiente:

**5.9.1.1** Orden e instrucciones de producción.

**5.9.1.2** Número de lote del producto.

**5.9.1.2.1** Cuando el lote esté en distintas partidas, deberá señalarse a cuál corresponde y el número total de partidas.

**5.9.1.3** Números de lotes y cantidades surtidas de todos los materiales incluidos en la fórmula.

**5.9.1.4** Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.

**5.9.1.5** Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de producción.

**5.9.1.6** Registros de la supervisión.

**5.9.1.7** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron.

**5.9.1.8** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.

**5.9.1.9** Cualquier desviación a las instrucciones de producción debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.

**5.9.1.10** Cada expediente de producción debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue producido cumpliendo las BPF.

**5.9.2** Expediente de envasado y etiquetado.

**5.9.2.1** Debe existir un expediente de envasado y etiquetado por cada lote y partida de producto y contener las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el envasado. El expediente de envasado del lote debe contener al menos lo siguiente:

**5.9.2.1.1** Orden e instrucciones de envasado.

**5.9.2.1.2** Número de lote y partida del producto.

**5.9.2.1.3** Cantidad del producto.

**5.9.2.1.4** Números de lote y cantidades de los materiales de envase primarios y secundarios.

**5.9.2.1.5** La conciliación de materiales de envase y empaque para determinar la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos.

**5.9.2.1.6** Fecha y hora de inicio y término de las etapas del envasado.

**5.9.2.1.7** Identificación de quién ejecutó la operación, esta información debe ser trazable a un listado de firmas de operadores y supervisores de las áreas de acondicionamiento.

**5.9.2.1.8** Registros de la supervisión.

**5.9.2.1.9** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron.

**5.9.2.1.10** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.

**5.9.2.1.11** Cualquier desviación a las instrucciones de envasado debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.

**5.9.2.1.12** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de envasado.

**5.9.2.1.13** Cada expediente de envasado debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue envasado cumpliendo las BPF.

**5.10** Métodos analíticos y de prueba.

**5.10.1** Deben existir procedimientos escritos que describan los métodos, equipos e instrumentos utilizados para el análisis o evaluación de los insumos y producto en las diferentes etapas de fabricación.

**5.10.2** Se debe conservar el registro de los análisis y evaluaciones realizadas.

**5.11** Muestreo.

**5.11.1** Deben existir procedimientos escritos para el muestreo de los insumos utilizados en la fabricación de los fármacos, éstos deben incluir la metodología de muestreo, equipo, utensilios, cantidades a muestrear e instrucciones para el manejo del material que eviten la contaminación del insumo a muestrear o alteren la calidad del mismo.

**5.12** Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

**5.12.1** Debe estar disponible documentación escrita relacionada al cumplimiento de BPF para el personal responsable de las actividades descritas en éstos, esta documentación debe corresponder al nivel asignado en el Sistema de Gestión de Calidad y pueden estar en forma de políticas, PNO, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, entre otros.

**5.12.2** Debe existir la evidencia documentada de la utilización de estos documentos o la realización de las actividades que en ellos se describan.

**5.12.3** Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados:

**5.12.3.1** Limpieza y sanitización de áreas, equipos y sistemas críticos.

**5.12.3.2** Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.

**5.12.3.3** Calificación y validación de equipos, procesos y sistemas críticos y computacionales.

**5.12.3.4** Capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad.

**5.12.3.5** Lista de firmas del personal involucrado en la fabricación de los fármacos en todas sus etapas.

**5.12.3.6** Transferencia de tecnología.

**5.12.3.7** Monitoreo ambiental.

- 5.12.3.8 Control de plagas.
- 5.12.3.9 Investigación de desviaciones o no conformidades.
- 5.12.3.10 Quejas.
- 5.12.3.11 Control de cambios.
- 5.12.3.12 Devolución de productos.
- 5.12.3.13 Retiro de producto del mercado.
- 5.12.3.14 Autoinspección.
- 5.12.3.15 Auditorías a proveedores.
- 5.12.3.16 Compra de insumos.
- 5.12.3.17 Recepción e inspección de insumos.
- 5.12.3.18 Almacenamiento.
- 5.12.3.19 Distribución.
- 5.12.3.20 Revisión de la calidad del producto.

5.12.4 Se debe contar con la evidencia documental del uso cronológico de áreas, equipos, instrumentos, métodos, calibraciones, mantenimiento, limpieza y cualquier actividad que impacte la calidad del producto y que requiera de un registro; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad.

5.12.5 Cada establecimiento debe contar con los siguientes documentos legales:

- 5.12.5.1 Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento.
- 5.12.5.2 Aviso de Responsable Sanitario.
- 5.12.5.3 Certificado de BPF vigente.
- 5.12.5.4 Un ejemplar vigente de la FEUM y sus suplementos correspondientes.
- 5.12.5.5 Expediente de cada fármaco que contenga al menos:

5.12.5.5.1 Especificaciones, métodos analíticos, órdenes maestras de producción, orden maestra de envasado y etiquetado.

5.12.6 Debe existir una relación de todos los documentos que operan dentro del Sistema de Gestión de Calidad.

## **6. Sistema de Gestión de Calidad**

### **6.1 Generalidades.**

6.1.1 Debe existir un Sistema de Gestión de Calidad que establezca las políticas y objetivos de calidad; su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma, considerando las BPF y todos los elementos que influyen en la calidad del producto, como proveedores, distribuidores y prestadores de servicios, por lo que el sistema de calidad requiere ser diseñado e implementado en forma integral y debe estar plenamente documentado y ser continuamente evaluado.

6.1.2 El Sistema de Gestión de Calidad, debe asegurar:

6.1.2.1 Que los fármacos sean diseñados, fabricados y distribuidos de acuerdo a los requisitos y estándares de BPF, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.

6.1.2.2 Que exista un sistema documental que permita establecer lo que se hará, hacer lo que está escrito y demostrar lo que se ha hecho, a través de documentos bien definidos dentro de la pirámide documental.

6.1.2.3 Que las operaciones de fabricación y control se encuentren claramente establecidas por escrito y que sean registradas oportunamente.

6.1.2.4 Que las responsabilidades se encuentren claramente establecidas.

6.1.2.5 Que se apliquen los controles necesarios en las materias primas y productos intermedios durante las diferentes etapas de la fabricación.

6.1.2.6 Que el producto terminado sea fabricado y controlado, de acuerdo con los estándares y atributos de calidad previamente definidos y bajo procesos validados.

**6.1.2.7** Que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido fabricados y controlados de acuerdo a los requisitos técnicos y regulatorios establecidos, y que hayan sido liberados por la unidad de calidad.

**6.1.2.8** Que los productos sean almacenados y manejados por el fabricante y el distribuidor, de acuerdo a las condiciones que garanticen que los productos mantengan la seguridad, eficacia y calidad, durante su periodo de caducidad o periodo de vida útil.

**6.1.3** Los elementos mínimos que contendrá el Sistema de Gestión de Calidad son:

**6.1.3.1** Manual de Calidad.

**6.1.3.2** Auditorías.

**6.1.3.3** Manejo de producto fuera de especificación o producto no conforme.

**6.1.3.4** Devoluciones y quejas.

**6.1.3.5** CAPA.

**6.1.3.6** Control de cambios.

**6.1.3.7** Gestión de riesgos.

**6.1.3.8** Revisión de la calidad del producto.

**6.1.3.9** Transferencia de tecnología.

**6.1.3.10** Plan maestro de validación.

**6.2** Debe existir un Manual de Calidad o documento equivalente que describa el sistema de calidad, indicando como mínimo lo siguiente:

**6.2.1** Política de calidad.

**6.2.2** Antecedentes de la organización.

**6.2.3** Estructura organizacional.

**6.2.4** Responsabilidades.

**6.2.5** Instalaciones y Procesos.

**6.2.6** Revisión y evaluación periódica del desempeño del sistema de calidad.

**6.2.7** Calificación de proveedores de insumos, procesos y actividades subcontratadas que tengan impacto en la calidad del producto.

**6.3** Auditorías.

**6.3.1** Debe existir un sistema de evaluación del Sistema de Gestión de Calidad y del nivel de cumplimiento en BPF, con la finalidad de detectar, corregir y prevenir desviaciones y mejorar el sistema de calidad.

**6.3.2** Aplicar auditorías periódicas a proveedores y prestadores de servicios que impacten en la calidad del producto.

**6.3.3** Debe existir un programa de auditorías periódicas, así como contar con evidencia documental para demostrar cumplimiento al mismo.

**6.3.4** Para las auditorías internas o autoinspección y auditorías a proveedores, establecer por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables, el programa de auditorías, la selección, el adiestramiento y calificación de auditores.

**6.4** Devoluciones y quejas.

**6.4.1** Ver numerales 10.8.5 y 14.2 de esta Norma.

**6.5** Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.

**6.5.1** Los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal o en cuarentena.

**6.5.2** Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.

**6.5.3** Los procesos de recuperación, reproceso o retrabajo deben ser autorizados por el Responsable Sanitario.

## **6.6 CAPA.**

**6.6.1** Debe existir un sistema para la implementación de las acciones correctivas y preventivas resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, retiro de producto del mercado, resultados fuera de especificaciones, auditorías, tendencias y las que defina el propio sistema.

**6.6.2** Debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades, que podrá incluir el uso de herramientas técnicas y estadísticas, para determinar la causa raíz, la definición de responsables y fechas compromiso.

**6.6.3** Se debe dar seguimiento y verificar la efectividad de las acciones preventivas y correctivas establecidas.

## **6.7 Control de cambios.**

**6.7.1** Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre los insumos, procesos, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto.

**6.7.2** Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

**6.7.3** Debe conformarse un Comité o Grupo Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas y por el responsable de la Unidad de Calidad, quienes revisarán, evaluarán y aprobarán el cambio propuesto.

**6.7.4** Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

## **6.8 Plan maestro de validación.**

**6.8.1** Véase numeral 9.4 de esta Norma.

## **6.9 Gestión de Riesgos**

**6.9.1** Dentro del Sistema de Gestión de Calidad debe considerarse la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos con la finalidad de identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad y apoyar a la organización en la toma de decisiones.

**6.9.2** La evaluación de los riesgos debe basarse en el conocimiento científico y debe incluir la identificación del riesgo, el análisis del riesgo, la evaluación del riesgo y el control del riesgo.

## **6.10 Revisión de la calidad del producto.**

**6.10.1** Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto con la finalidad de obtener información objetiva del desempeño del producto, consistencia en los procesos y cumplimiento regulatorio.

## **6.11 Transferencia de Tecnología.**

**6.11.1** La Transferencia de Tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un acuerdo técnico o protocolo según aplique.

## **7. Personal**

### **7.1 Responsabilidades.**

**7.1.1** Es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de fármacos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, estar entrenado en las actividades que va a realizar y continuamente capacitado.

**7.1.2** Debe existir un organigrama, autorizado y actualizado, en el que se establezcan claramente los niveles de autoridad y las interrelaciones de los diferentes departamentos o áreas.

**7.1.3** Debe existir un Responsable Sanitario de conformidad con lo establecido en la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud el cual debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la Unidad de Calidad y reportar a la máxima autoridad de la organización. El equivalente al Responsable Sanitario en plantas instaladas fuera del país es la Persona Autorizada por la entidad regulatoria local o Director técnico.

**7.1.4** El Responsable Sanitario es el responsable de la calidad del producto y debe tener la formación académica, conocimiento y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF.

**7.1.5** El Responsable Sanitario designará por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) cualquier eventualidad cuando éste se encuentre ausente, el o los cuales tendrán que contar con los requisitos que establecen la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud, para los Responsables



Sanitarios con la formación académica, conocimientos y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF.

**7.1.6** El Responsable Sanitario debe autorizar los documentos maestros que garanticen el cumplimiento de BPF y los documentos básicos del Sistema de Gestión de Calidad, los documentos generados a partir de éstos podrán ser firmados conforme a lo declarado en su sistema de documentación.

**7.1.7** El propietario del establecimiento será responsable solidario con el Responsable Sanitario para el cumplimiento de la presente Norma y las demás disposiciones jurídicas aplicables.

**7.1.8** La Unidad de Fabricación y la Unidad de Calidad deben ser completamente independientes dentro de la estructura organizacional, no dependiendo o reportando una a la otra.

**7.1.9** El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.

**7.1.10** Deben establecerse por escrito el perfil, descripción y responsabilidades de cada puesto y ser congruentes a las operaciones y a la aplicación de las BPF.

**7.1.11** Debe existir un sistema de selección, capacitación y evaluación que garanticen que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesarios para que desempeñen sus funciones y responsabilidades de acuerdo a lo previsto.

**7.1.12** Debe existir un programa anual de capacitación que incluya temas de BPF, operaciones específicas al puesto, higiene y seguridad, se deben conservar evidencia de su aplicación. La capacitación debe incluir temas específicos para el personal que trabaja en áreas donde existen riesgos de contaminación o manipulación de materiales o productos altamente activos, tóxicos o sensibles.

**7.1.13** La efectividad de la capacitación debe evaluarse periódicamente, a través de pruebas de competencia que demuestren la habilidad o pericia del personal en las tareas asignadas.

**7.1.14** El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener la autoridad suficiente para cumplir con sus responsabilidades, para ello debe poseer la formación y conocimiento técnico-científico y experiencia en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los fármacos, que le permita tener un criterio profesional independiente.

**7.1.15** La persona autorizada que determine la liberación de cada lote debe poseer la formación académica, conocimientos y experiencia requerida para este fin.

**7.2** El responsable de la Unidad de Fabricación debe:

**7.2.1** Asegurar que los productos se fabrican de acuerdo a las instrucciones escritas con la finalidad de obtener la calidad preestablecida.

**7.2.2** Aprobar las instrucciones relacionadas a las operaciones de fabricación y asegurar su cumplimiento.

**7.2.3** Asegurar que el expediente de fabricación de cada lote de producto incluya todos los registros relacionados a la fabricación y control del producto.

**7.2.4** Comprobar que ha sido efectuado el mantenimiento de áreas, equipos y servicios relacionados a la fabricación incluyendo la calibración de instrumentos.

**7.2.5** Asegurar que se realizan las calificaciones y validaciones programadas a sistemas, procesos, equipos y servicios.

**7.2.6** Asegurar que el personal ha recibido la capacitación de inducción y la capacitación periódica necesaria para la ejecución de sus funciones.

**7.3** El responsable de la Unidad de Calidad debe:

**7.3.1** Aprobar o rechazar, los insumos, productos intermedios y productos terminados.

**7.3.2** Asegurar que se lleven a cabo todas las determinaciones y pruebas establecidas.

**7.3.3** Asegurar la evaluación de los expedientes de fabricación de cada lote de producto antes de su liberación.

**7.3.4** Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y determinaciones analíticas.

**7.3.5** Asegurar que los análisis llevados a cabo por contrato son confiables.

**7.3.6** Verificar que se lleve a cabo el mantenimiento a las instalaciones, equipos e instrumentos de las áreas analíticas.

**7.3.7** Asegurar que se efectúen la validación de métodos analíticos, los estudios de adecuabilidad de métodos farmacopeicos, la calificación de equipos y la calibración de instrumentos analíticos.

**7.3.8** Asegurar que el personal ha recibido la capacitación de inducción y la capacitación periódica necesaria para la ejecución de sus funciones.

**7.4** Los responsables de la Unidad de Fabricación y de la Unidad de Calidad deben trabajar conjuntamente para dar cumplimiento de lo dispuesto en la presente Norma.

**7.5** Los consultores que asesoran sobre la fabricación y control deben tener un nivel comprobado de su formación académica, conocimiento y experiencia que les permita asesorar sobre el tema específico en el que fueron contratados.

**7.6** Higiene y seguridad.

**7.6.1** Deben establecerse programas de capacitación en prácticas de higiene, seguridad e indumentaria del personal que ingresa a las áreas de fabricación y control de calidad.

**7.6.2** El personal antes de ser contratado y durante el tiempo que labore en la organización, debe someterse a exámenes médicos. El personal que realice inspecciones visuales debe someterse a estudios de agudeza visual periódicos.

**7.6.3** El personal que sufra de una enfermedad infecciosa o tenga lesiones expuestas en la piel, y que sea determinado por un examen médico o por observación, suspenderá sus actividades hasta que esta condición se corrija o el personal médico calificado determine que la persona no pone en peligro su propia seguridad y la calidad de los productos. El personal debe ser instruido para reportar esta condición.

**7.6.4** El personal debe portar ropa limpia y adecuada para la actividad que ejecutará, con las características requeridas para la protección del personal y del producto.

**7.6.5** Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación, almacenes y control de calidad deben estar definidos por escrito.

**7.6.6** Deben existir instrucciones escritas del lavado de indumentaria, incluyendo aquella utilizada en áreas de fabricación de productos de alto riesgo, en el que se indique su tratamiento y/o disposición final.

**7.6.7** En el caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un procedimiento para su disposición final.

**7.6.8** El personal no debe fumar, comer, beber, masticar y almacenar alimentos en las áreas de fabricación, almacenes y laboratorio de control de calidad.

**7.6.9** El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, en el laboratorio de microbiología y el bioterio.

**7.6.10** Debe instruirse al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de fabricación.

**7.6.11** El ingreso de visitantes a las áreas de fabricación y control de calidad debe controlarse y no comprometer la calidad del producto. Los visitantes deben seguir las instrucciones relacionadas con la higiene y seguridad personal, incluyendo el uso de indumentaria, estas disposiciones aplican también para empleados temporales, contratistas, auditores o alguna otra persona previamente autorizada a ingresar a las áreas.

## **8. Instalaciones y equipos**

### **8.1. Instalaciones.**

**8.1.1** Las instalaciones utilizadas en la fabricación de fármacos incluidos sus intermedios, deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación, así como su mantenimiento y limpieza.

**8.1.1.1** Debe colocarse en la entrada de la empresa en un lugar visible, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del Responsable Sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

**8.1.2** Los procesos iniciales para la obtención de fármacos podrán efectuarse en espacios abiertos siempre y cuando no se vea comprometida la calidad del producto o se utilicen sistemas cerrados o de contención.

**8.1.3** Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del fármaco deben ser calificados y validados, según aplique.

**8.1.4** Cuando el fármaco o el material intermedio requieran de control microbiológico las instalaciones deben ser diseñadas de tal manera que se limite la exposición de éstos a contaminantes microbiológicos.

**8.1.5** Deben efectuarse actividades de mantenimiento en las instalaciones y edificios bajo un programa a fin de asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento no representen riesgo a la calidad del producto.

**8.1.6** Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza y cuando aplique su sanitización.

**8.1.7** Se deben establecer programas de limpieza y si se requiere la rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes y de limpieza cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.

**8.1.8** La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas a las actividades que se realicen en cada una de ellas y no deben afectar directa o indirectamente al producto, equipo y personal.

**8.1.9** Se debe disponer de espacio suficiente en cada edificio de tal manera que los equipos y materiales utilizados en cada etapa de proceso se encuentren ordenados y las actividades a realizar se puedan llevar a cabo evitando el riesgo de confusiones y contaminación cruzada.

**8.1.10** El ingreso de personal a las instalaciones o áreas debe controlarse de acuerdo a las actividades que en ellas se realicen.

**8.1.11** El diseño del flujo de personal, insumos, producto intermedio, producto terminado y desechos debe realizarse en orden lógico y secuencial de acuerdo al proceso de fabricación; evitando confusiones y minimizando el riesgo de contaminación cruzada.

**8.1.12** Las actividades de recepción de insumos, almacenamiento de insumos y productos, muestreo, control de calidad, producción, envasado y etiquetado deben realizarse en áreas adecuadas para tal fin y deben establecerse los sistemas de control que aseguren los distintos estatus de los insumos o productos como son cuarentena, aprobado, rechazado, devuelto, reproceso y para destrucción.

**8.1.13** Las áreas de control de calidad deben estar separadas de las áreas de producción, sólo en el caso de las áreas dedicadas al control en proceso éstas podrán situarse en las áreas de producción siempre y cuando no representen un riesgo para el personal, para las operaciones de producción y no afecten la exactitud de las mediciones.

**8.1.14** Se debe contar con áreas dedicadas para la producción de fármacos penicilínicos, cefalosporínicos y hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos. Esto, además, incluye a los sistemas de inyección y extracción de aire, equipos de proceso y utensilios usados en la producción.

**8.1.15** Se deben considerar con base en un análisis de riesgo la utilización de áreas dedicadas en la producción de ciertos fármacos citotóxicos y aquellos de alta actividad farmacológica o alta toxicidad. La utilización de estas áreas para uso multiproducto debe ser autorizado por la Secretaría y debe contarse con procedimientos validados de limpieza y/o inactivación.

**8.1.16** La producción de cualquier otro tipo de productos que no se consideren fármacos o intermedios para la producción de un fármaco como por ejemplo herbicidas y pesticidas, no debe realizarse en instalaciones autorizadas para la producción de fármacos.

**8.1.17** Las áreas de producción que requieran condiciones de ambiente controlado deberán clasificarse con base en el Apéndice Normativo A.

**8.1.17.1** Por las características o naturaleza del producto o proceso se requiere una condición de temperatura de humedad relativa distinta a las establecidas en el Apéndice Normativo A, deberá justificarse en la documentación técnica relacionada.

**8.1.18** Las tuberías deben estar identificadas, de acuerdo al código de la norma correspondiente vigente y en los casos en que aplique la dirección del flujo.

**8.1.19** Los drenajes deben contar con trampas o algún dispositivo que prevenga contraflujo o contaminación.

**8.1.19.1** En las áreas usadas para procesos asépticos están prohibidos los drenajes.

**8.1.20** Las áreas de producción en las que se generen polvos (muestreo, pesado, mezclado, envasado u otro proceso) deben contar con sistemas de extracción y colección de polvos, que por su diseño, eviten contaminación cruzada y al medio ambiente.

**8.1.21** Deben contar con áreas para el almacenamiento de los accesorios de los equipos de fabricación.

## **8.2 Áreas de almacenamiento.**

**8.2.1** El área de recepción de insumos y productos debe ser diseñada y construida de tal forma que los proteja del medio exterior, que permita su inspección y limpieza.

**8.2.2** Deben contar con un área de embarque que asegure la conservación de las propiedades de los fármacos e intermedios.

**8.2.3** Las áreas de almacenamiento deben ser diseñadas y construidas para asegurar las buenas prácticas de almacenamiento, deben cumplir con condiciones de limpieza, temperatura y humedad relativa requeridos por el tipo de insumos y/o productos, y llevar a cabo su control, monitoreo y verificación.

**8.2.4** Para insumos y/o productos que requieran de cadena de frío, se debe contar con la infraestructura y equipo necesarios para cumplir con los requerimientos y llevar a cabo su control, monitoreo continuo y verificación.

**8.2.5** Deben contar con áreas delimitadas para el almacenamiento de insumos y productos, recuperados, reprocesados o devueltos. Los productos rechazados deberán estar en áreas segregadas e identificadas.

**8.2.6** Los insumos o productos clasificados como estupefacientes y psicotrópicos (controlados) deben contar con un área segregada, segura y con acceso controlado y restringido.

## **8.3 Áreas de control de calidad.**

**8.3.1** El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes.

**8.3.2** El diseño y construcción del laboratorio de control de calidad debe contar con instalaciones y espacio suficiente para las pruebas y análisis efectuadas en ellos, para evitar mezclas y contaminación.

**8.3.3** En el caso de la producción de fármacos penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos debe de contar con las instalaciones dedicadas para el manejo seguro de las muestras que eviten la exposición del personal y la contaminación al medio ambiente.

**8.3.4** Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas entre ellas.

**8.3.5** Si en el área de instrumental cuentan con instrumentos sensibles a vibraciones, interferencia eléctrica, humedad o que requieran condiciones especiales, debe tenerlos en cuartos separados o que aseguren las condiciones recomendadas por el fabricante para su protección.

**8.3.6** Debe contar con un área específica para las muestras de retención del fármaco que cumpla con las condiciones preestablecidas de almacenamiento.

**8.3.7** Deben contar con una zona específica e independiente para el manejo de las muestras para análisis de fármacos, producto en proceso y producto terminado considerados como de alto riesgo.

**8.3.7.1** Se consideran fármacos o intermedios de alto riesgo a los penicilínicos, cefalosporínicos y hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos; así como aquellos fármacos de alta actividad farmacológica o alta toxicidad.

## **8.4 Sistemas críticos.**

**8.4.1** Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos que se requieran de acuerdo a la actividad que se realice en ellos, tales como: HVAC, aire comprimido, agua para uso farmacéutico, vapor puro, entre otros.

**8.4.2** El sistema HVAC debe estar diseñado de forma tal que permita cumplir con la clasificación del área requerida de acuerdo al Apéndice Normativo A.

**8.4.2.1** El sistema HVAC debe estar diseñado e integrado de forma tal que permita cumplir con la clasificación del área requerida de acuerdo al Apéndice Normativo A. Los correspondientes a clase ISO 5, 6 y 7 deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 µm. En el caso de clase ISO 8 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95% y para clase ISO 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85%.

**8.4.3** Deben contar con un sistema de monitoreo de las variables críticas de acuerdo a la clasificación del Apéndice Normativo A.

**8.4.4** Se debe asegurar especialmente la contención en áreas donde se manejen productos que contengan agentes patógenos, de alta toxicidad, virus o bacterias vivas.

**8.4.5** Se debe evitar que la instalación y el acceso para mantenimiento al HVAC, agua y sistemas de soporte sea una fuente de contaminación para el producto.

**8.4.6** No debe existir recirculación de aire en los sistemas HVAC de áreas donde se procesan organismos patógenos viables y evitar su liberación al medio ambiente.

**8.4.7** Cuando el aire sea recirculado se deben tomar medidas para controlar el riesgo de contaminación o contaminación cruzada.

#### **8.4.8** Agua.

**8.4.8.1** Se debe demostrar que el agua utilizada en la fabricación de sustancias activas es adecuada para el uso para el cual esté destinada.

**8.4.8.2** A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, con la calidad del agua potable conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

**8.4.8.3** Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del fármaco y se requieran especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, cuenta microbiana total, organismos patógenos y/o endotoxinas.

**8.4.8.4** Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada por el fabricante para conseguir una calidad determinada, el proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de acción apropiados.

**8.4.8.5** Cuando un fabricante de fármacos no estériles indique o especifique que éstos son adecuados para su uso en la fabricación de medicamentos estériles, el agua empleada en los pasos finales de aislamiento y purificación deben monitorearse y controlarse mediante cuenta microbiana total, organismos patógenos y endotoxinas de acuerdo a la FEUM.

**8.4.8.6** Cuando se determine que el grado de agua utilizada para la producción de fármacos corresponde a agua purificada o inyectable grado farmacéutico, se debe seguir la FEUM para el monitoreo y validación de este tipo de agua.

#### **8.5** Áreas auxiliares.

**8.5.1** Las áreas destinadas al servicio médico y comedores deben estar separados de áreas de fabricación.

**8.5.2** Las áreas destinadas para ropería, vestidores, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y su tamaño debe de estar en correspondencia con el número de trabajadores.

**8.5.3** Los servicios sanitarios no deben comunicar directamente, ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación.

**8.5.4** Se debe contar con áreas para el aseo del personal, éstas deben estar separadas de las áreas de producción, deben tener sanitarios y duchas, las regaderas deben contar con agua caliente y fría.

**8.5.5** Las áreas de mantenimiento deben estar separadas y fuera de las áreas de fabricación. Si se requiere un área de mantenimiento dentro de las áreas de producción, ésta deberá cumplir con las condiciones sanitarias del área donde se encuentra.

**8.5.6** Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben estar aisladas de las áreas de fabricación y cumplir con las disposiciones sanitarias y jurídicas aplicables.

**8.5.7** Los residuos que se generen durante la producción y/o análisis de los fármacos deben contar con un sistema de contención y disposición final de acuerdo con la normativa vigente en materia ecológica y sanitaria.

**8.5.8** Se debe contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.

**8.5.9** Deben existir procedimientos escritos para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y desinfección para impedir la contaminación de equipos, materias primas, material de envasado/etiquetado, intermedios y fármacos.

#### **8.6** Equipo.

**8.6.1** El equipo de fabricación debe ser diseñado y localizado para cumplir con el uso propuesto y evitar riesgo de contaminación, deben permitir su desmontaje/montaje, mantenimiento, limpieza y esterilización, si aplica.

**8.6.2** La ubicación de los equipos de fabricación no deben obstaculizar los movimientos del personal, deben facilitar el flujo de materiales, asegurar el orden de los procesos para controlar el riesgo de confusión o mezcla de alguna etapa del proceso.

**8.6.2.1** Cuando el equipo requiera ser instalado en un espacio abierto, éste debe proveer la protección adecuada al proceso de producción, esto aplica principalmente a sistemas cerrados o de contención.

**8.6.3** Los sistemas de control deben estar en lugares accesibles y ser acordes con la clase de área en la cual será operado.

**8.6.4** Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos de fabricación y los accesorios que estén en contacto directo con el fármaco no deben alterar las características y la calidad de éste o sus intermedios.

**8.6.5** Los lubricantes, refrigerantes u otras sustancias requeridas para la operación de los equipos de fabricación, no deben estar en contacto directo con el producto o con envases primarios. En caso de lubricantes u otras sustancias requeridas para la operación de los equipos de fabricación que podrían estar en contacto con el producto deben ser al menos grado alimenticio, adquirirse bajo una especificación y establecer su manejo.

**8.6.6** Se deben utilizar equipos cerrados o de autocontención siempre que sea posible, cuando se requiera utilizar equipos abiertos o por necesidades del proceso un equipo cerrado debe abrirse deben de tomarse las medidas necesarias que eviten el riesgo de contaminación.

**8.6.7** El equipo de fabricación fuera de uso debe ser removido de las áreas de producción.

**8.6.8** El equipo dañado y en espera de mantenimiento debe ser identificado y no representar un riesgo para el personal y la operación.

**8.6.9** El lavado, limpieza y mantenimiento de los equipos de fabricación no deben poner en riesgo la calidad de los productos, ni ser fuente de contaminación.

**8.6.10** Los equipos de fabricación, sus accesorios, utensilios y todas las tuberías deben limpiarse y mantenerse de acuerdo con procedimientos escritos que detallen las actividades a realizar para que ésta sea reproducible y efectiva.

**8.6.11** Se debe establecer la vigencia de la limpieza de un equipo.

**8.6.12** Cuando se fabrique en campañas, se deben establecer los intervalos de limpieza de equipos y utensilios de producción que prevengan la contaminación o el desarrollo de contaminantes.

**8.6.13** Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos.

**8.6.14** Se deben definir mediante estudios de validación los niveles de aceptación de trazas de producto o sus intermedios, los métodos y los agentes de limpieza.

## **9. Validación y calificación**

### **9.1 Generalidades.**

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los fármacos cumplen las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la pureza y calidad de éstos.

### **9.2 Impacto de la validación.**

El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del fármaco, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.

### **9.3 Calificación y validación.**

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

### **9.4 Plan Maestro de Validación.**

**9.4.1** Debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, el cual debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

#### **9.4.2** El PMV debe contener:

##### **9.4.2.1** Política de validación.

##### **9.4.2.2** Estructura organizacional para las actividades de validación.

##### **9.4.2.3** Responsabilidades.

**9.4.2.4** Comité de validación.

**9.4.2.5** Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.

**9.4.2.6** Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.

**9.4.2.7** Matriz de capacitación y calificación.

**9.4.2.8** Control de cambios.

**9.4.2.9** Referencia a documentos aplicables.

**9.4.2.10** Métodos analíticos.

**9.4.2.11** Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

**9.4.2.12** Sistemas críticos.

**9.4.2.13** Equipo de fabricación.

**9.4.2.14** Procesos o métodos de limpieza.

**9.4.2.15** Procesos de fabricación.

**9.4.2.16** Mantenimiento del estado validado.

**9.4.2.17** Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

**9.5** Protocolos de calificación y validación.

**9.5.1** Se debe contar con protocolos escritos donde se especifique cómo se realizará la calificación y validación, éste debe especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.

**9.5.2** Estos protocolos deben incluir los parámetros de proceso que pueden afectar los atributos de la calidad del fármaco.

**9.5.3** Se deben especificar los intervalos de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina.

**9.5.4** Se deben especificar el número de repeticiones para el estudio de calificación o validación.

**9.5.5** Se debe establecer el tipo de validación que se llevará a cabo, que podrá ser prospectiva o concurrente.

**9.5.1** Reportes de calificación y validación.

Se debe contar con reportes escritos de la calificación y/o validación que demuestre la rastreabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas, conclusiones y recomendaciones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.

**9.6** Calificación.

La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:

**9.6.1** Deben contar con calificación de diseño basada en los requerimientos de usuario, donde se verifica que el diseño de instalaciones, equipos y sistemas críticos es adecuado para el uso al cual están destinados.

**9.6.2** Deben contar con calificación de instalación con base a los requisitos del fabricante, en la cual se verifica que los equipos y sistemas instalados cumplen con el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante/o requerimientos de usuario.

**9.6.3** Deben contar con calificación de operación o funcionamiento basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.

**9.6.4** Deben contar con calificación de desempeño que demuestre que los equipos y sistemas críticos conectados entre sí funcionan de manera efectiva y reproducible en condiciones de uso rutinario, para un proceso determinado y especificaciones aprobadas.

**9.6.5** No se podrá continuar con la siguiente etapa de calificación, sin antes haber concluido satisfactoriamente la precedente.

**9.6.5.1** Los instrumentos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados.

**9.6.5.2** Los estándares utilizados deben ser rastreables a un patrón certificado.

**9.6.5.3** Se deben mantener registros de las calibraciones.

**9.6.5.4** Los instrumentos que no cumplan la calibración no deben ser utilizados en ninguna parte del proceso.

**9.6.5.5** Las desviaciones de los estándares de calibración en instrumentos críticos deben ser investigados para determinar si éstos pudieron haber impactado en la calidad de los intermedios o fármacos fabricados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

**9.7** Validación de procesos.

Existen diversos enfoques para mostrar evidencia de la validación de procesos, la validación prospectiva, retrospectiva y concurrente, enseguida se enuncian los requisitos específicos de cada tipo de validación. La validación de procesos debe confirmar que el perfil de impurezas del fármaco está dentro de los límites especificados y este perfil debe ser comparable o mejor al histórico de los lotes utilizados en ensayos clínicos o toxicológicos o al establecido durante el desarrollo.

**9.7.1** Validación Prospectiva.

**9.7.1.1** La validación del proceso de la fabricación de fármacos debe realizarse previo a su distribución y comercialización.

**9.7.1.2** La validación debe realizarse en lotes a escala industrial en al menos 3 lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, que aporte la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz y consistente.

**9.7.1.2.1** El número de lotes podrá variar dependiendo de la complejidad del proceso.

**9.7.1.3** Los lotes producidos con fines de validación de proceso podrán ser comercializados para su uso en la fabricación de medicamentos si éstos cumplen con todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, conclusiones del reporte de validación satisfactorio y las especificaciones de liberación del fármaco previamente establecidas.

**9.7.2** Validación concurrente.

**9.7.2.1** La validación concurrente es aceptable en casos tales como: demanda limitada, vidas medias cortas, modificación de un proceso ya validado, por emergencia sanitaria, entre otros; esta decisión deberá ser previamente justificada y aprobada por el responsable sanitario o persona autorizada. Los requisitos de documentación deben ser los mismos que para la validación prospectiva.

**9.7.2.2** Los lotes producidos bajo este enfoque, podrán ser comercializados para uso en la fabricación de medicamentos si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, conclusiones del reporte de validación satisfactorio de cada lote y las especificaciones de liberación previamente establecidas.

**9.7.2.3** Debe establecerse un sistema de verificación continua de procesos que considere el monitoreo y evaluación de los atributos críticos de calidad, los parámetros críticos de procesos y las tendencias.

**9.7.2.4** La validación debe realizarse en lotes a escala industrial en al menos 3 lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, que aporte la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz y consistente.

**9.7.2.4.1** El número de lotes podrá variar dependiendo de la complejidad del proceso.

**9.7.3** Validación retrospectiva.

**9.7.3.1** Sólo será aceptada como excepción para procesos bien definidos donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del fármaco por cambios en las materias primas, equipos, sistemas, instalaciones o proceso de producción.

**9.7.3.2** Sólo podrá utilizarse la validación retrospectiva cuando:

**9.7.3.2.1** Estén adecuadamente identificados los atributos de calidad y los parámetros críticos del proceso.

**9.7.3.2.2** Estén establecidos los criterios de aceptación y controles en proceso.

**9.7.3.2.3** No exista en la revisión del historial del producto cambios significativos al proceso, fallas en el producto atribuibles a otras causas que no sean errores del operador o fallas en el equipo sin relación a la adecuabilidad del equipo.

**9.7.3.2.4** Esté establecido el perfil de impurezas del fármaco.

**9.7.3.3** Los lotes seleccionados para el estudio de validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión y se debe incluir los lotes que no cumplieron especificaciones.

**9.7.3.3.1** El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la reproducibilidad del proceso, el número de lotes, debe ser mínimo de 10 lotes consecutivos, en caso de no alcanzarse ese número deberá justificarse.



**9.7.3.3.2** Se pueden analizar muestras de retención para obtener datos que complemente el estudio de validación retrospectiva.

#### **9.8 Validación del sistema HVAC.**

**9.8.1** El sistema HVAC debe validarse tomando en consideración la calificación de al menos los siguientes parámetros: temperatura y humedad de las áreas que alimenta, volumen de inyección y extracción de aire, diferenciales de presión entre las áreas, número de cambios de aire, conteo de partículas, flujos de aire, niveles de limpieza, velocidad de flujo y pruebas de integridad de los filtros HEPA.

#### **9.9 Validación de sistemas de agua.**

**9.9.1** La validación de los sistemas de agua para uso farmacéutico debe realizarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

#### **9.10 Validación de limpieza.**

**9.10.1** Se debe realizar la validación de limpieza con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.

**9.10.2** Los métodos de limpieza deben ser acordes a la naturaleza de los productos.

**9.10.2.1** Cuando el método de limpieza incluya procesos de sanitización, despirogenización, esterilización y/o descontaminación, éstos deberán ser validados.

**9.10.3** Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto y debe dirigirse a aquellas etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales represente el mayor riesgo para la calidad del fármaco.

**9.10.4** Si varios productos son procesados en el mismo equipo, y éste es limpiado usando el mismo procedimiento, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del "peor caso". Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales con base en una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad.

**9.10.5** La validación de limpieza debe realizarse en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios.

**9.10.5.1** El número de aplicaciones podrá incrementarse en función de la complejidad del proceso de limpieza a validar.

**9.10.6** Se deben utilizar métodos analíticos validados con la sensibilidad adecuada para detectar trazas o contaminantes.

**9.10.6.1** El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible para detectar los límites de aceptación establecidos para las trazas del fármaco o contaminante.

**9.10.6.2** Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar.

**9.10.6.3** Los límites pueden establecerse con base en la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica del fármaco o de su componente más perjudicial.

**9.10.7** La vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías debe establecerse con base en los resultados de la validación.

**9.10.8** El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, el procedimiento detallado de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables parámetros a controlar, métodos analíticos, técnicas de muestreo e identificación de las muestras.

**9.10.9** El muestreo debe incluir, la técnica para recoger la muestra, el material a utilizar (torundas, aguas de enjuague), y deben ser capaces de medir cuantitativamente los residuos o contaminantes.

**9.10.10** Los estudios de validación de limpieza y descontaminación de equipos debe contemplar la contaminación microbiológica o por endotoxinas para aquellos procesos donde esté especificado un nivel de cuenta microbiana o endotoxinas, particularmente aquellos fármacos utilizados en la fabricación de medicamentos estériles.

#### **9.11 Validación de métodos analíticos.**

**9.11.1** Los métodos analíticos no farmacopeicos o que no estén en una referencia estándar reconocida deben validarse y debe considerarse para su validación al menos las siguientes características: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.

**9.11.2** Cuando se utilizan métodos farmacopeicos o que estén en una referencia estándar reconocida, deben ser probados y demostrar a través de una verificación que son confiables, exactos y reproducibles, si la verificación tiene resultados satisfactorios éstos no requieren validarse.

**9.12** Validación de procesos asépticos.

**9.12.1** En productos que pretenden ser estériles y que no son sometidos a esterilización terminal, cada una de las operaciones unitarias involucradas deben validarse independientemente y confirmarse en conjunto.

**9.12.2** La validación de procesos asépticos debe realizarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

**9.13** Validación de sistemas computacionales.

**9.13.1** Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto deben estar validados.

**9.13.2** Deben contar con un sistema de protección y respaldo de la información.

**9.13.3** El acceso a éstos debe ser controlado mediante usuarios y contraseñas unipersonales.

**9.14** Mantenimiento del estado validado.

**9.14.1** Debe ser revisado periódicamente el estado validado y podrá fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.

**9.14.2** Cuando un cambio significativo afecte la calidad o características del fármaco, debe llevarse a cabo una nueva validación.

**9.15** Guías para la calificación y validación.

**9.15.1** Se podrán utilizar como apoyo para realizar la calificación y validación, las guías nacionales e internacionales descritas en la bibliografía de esta Norma.

## **10. Sistemas de producción**

**10.1** Generalidades.

**10.1.1** Los fármacos o principios activos pueden ser obtenidos por procesos de fabricación tales como la síntesis química, extracción, cultivo celular, fermentación, obtenidos de fuentes naturales, o por combinación de estos procesos.

**10.1.2** La fabricación de fármacos o principios activos que se elaboran por los procesos señalados en el numeral anterior deben seguir lo establecido en esta Norma.

**10.1.3** El establecimiento que se dedique a la fabricación de intermedios o principios activos, los cuales se incorporen como un fragmento estructural característico de un fármaco; deberá distinguir y justificar técnicamente, la etapa de proceso en la que se define la estructura y propiedades químicas de la molécula.

**10.1.3.1** A partir de la etapa en la que quede definida la estructura y propiedades químicas de intermedio y/o fármaco deben seguir lo establecido en esta Norma.

**10.2** Control de insumos.

**10.2.1** Generalidades.

**10.2.1.1.** Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, inspección, muestreo, identificación, almacenamiento, control, liberación y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los fármacos.

**10.2.1.2** Los insumos deben comprarse, cuando sea posible, directamente del fabricante.

**10.2.1.2.1** Se debe asegurar que los certificados de análisis de los insumos sean los emitidos por el fabricante.

**10.2.1.3** Los insumos en cualquiera de las etapas de fabricación, deben ser manejados y almacenados de tal manera que prevengan su contaminación y alteración.

**10.2.1.4** Los insumos, deben ser identificados con un número de lote interno de acuerdo a cada embarque recibido.

**10.2.1.4.1** Cuando en un embarque se reciban diferentes lotes, cada lote debe ser considerado por separado para muestreo, análisis y liberación.

**10.2.1.4.2** Cuando se trate de una partida de un lote ya recibido se deben establecer los criterios para evaluar o analizar los insumos.

**10.2.1.5** El número de lote interno debe ser utilizado para registrar el uso de cada insumo. Cada lote debe ser identificado con su estatus: cuarentena, aprobado o rechazado.

**10.2.1.6** Antes de mezclar un insumo con un inventario ya existente, éste debe estar aprobado.

**10.2.1.7** Cuando se utilicen recipientes no dedicados para la recepción de insumos, se debe implementar un sistema para asegurar que no existe riesgo de contaminación cruzada. Este sistema puede incluir, validación de limpieza, calificación del proveedor, entre otras medidas.

**10.2.1.8** Se debe contar con un sistema de control de los tanques de almacenamiento de insumos líquidos de gran volumen que incluya el uso y codificación de líneas y válvulas.

**10.2.1.9** Se debe contar con un sistema que asegure que los insumos son utilizados bajo el criterio de Primeras Caducidades – Primeras Salidas o Primeras Entradas – Primeras Salidas. Podrá justificarse la no utilización de este sistema para insumos que por su naturaleza son mezclados una vez aprobados.

**10.2.1.10** Cuando en el control de los insumos se utilicen sistemas computarizados, éstos deben estar validados, y la identificación manejada a través de etiquetas o códigos.

**10.2.1.11** Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su reanálisis o disposición final.

**10.2.1.12** Los insumos rechazados, deben ser identificados y segregados para prevenir su uso en la fabricación.

**10.2.1.13** Los insumos de origen animal o en los que se utilicen para la fabricación, derivados de origen animal, deben presentar el certificado en el que se indique que están libres de riesgo de TSE, BSE, fiebre aftosa, leucosis bovina y otros que representan un riesgo para la salud.

#### **10.2.2** Recepción.

**10.2.2.1** En la recepción de insumos se debe revisar que cada contenedor o grupo de contenedores, estén íntegros, identificados con al menos nombre, cantidad y número de lote.

**10.2.2.2** Los insumos deben ser identificados para su almacenamiento indicando al menos la siguiente información:

**10.2.2.2.1** El nombre asignado por la compañía y la denominación internacional, cuando aplique.

**10.2.2.2.2** El número de lote interno.

**10.2.2.2.3** Cantidad y número de contenedores.

**10.2.2.2.4** El estatus.

**10.2.2.2.5** La fecha de caducidad o de reanálisis, cuando aplique.

#### **10.2.3** Muestreo.

**10.2.3.1** Los insumos, deben ser almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido, muestreados, analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso.

**10.2.3.2** Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.

**10.2.3.2.1** Para el caso de materiales altamente tóxicos se podrá eximir del análisis si el proveedor ha sido calificado y el material recibido cuenta con un certificado analítico. La calificación del proveedor deberá revisarse periódicamente para dar validez a esta condición.

**10.2.3.2.2** El número de contenedores a muestrear, y la cantidad de material tomado de cada contenedor, debe estar basada en criterios estadísticos de variabilidad del componente, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor, y la cantidad necesaria para análisis y la muestra de retención requerida.

**10.2.3.3** Se debe realizar el muestreo considerando lo siguiente:

**10.2.3.3.1** Los contenedores deben ser limpiados y/o sanitizados, para prevenir la introducción de contaminantes.

**10.2.3.3.2** Para el muestreo de insumos estériles, se debe utilizar instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo.

**10.2.3.3.3** Cuando se tome muestra a distintos niveles, deberán ser analizadas de manera independiente.

**10.2.3.3.4** Las muestras tomadas deben ser identificadas.

**10.2.3.3.5** Los contenedores muestreados, deben indicarlo en su identificación.

#### **10.2.4** Almacenamiento de insumos.

**10.2.4.1** Los insumos deben almacenarse en condiciones que eviten riesgos de contaminación cruzada, degradación o contaminación por el ambiente.

**10.2.4.2** Los insumos que sean almacenados en cajas, sacos o cualquier material que por su naturaleza represente un riesgo su resguardo, deben colocarse en tarimas y no estar directamente en contacto con el suelo.

**10.2.4.3** Cuando se justifique algunos materiales podrán almacenarse al aire libre siempre que esto no represente un riesgo de contaminación o degradación para el insumo y su identificación se mantenga legible.

#### **10.2.5** Surtido.

**10.2.5.1** Se debe asegurar la rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

**10.2.5.2** Los insumos deben ser pesados o medidos conforme a procedimientos escritos y los instrumentos utilizados deben estar calibrados y su exactitud y precisión corresponder al uso pretendido.

**10.2.5.2.1** Se debe verificar que los insumos surtidos han sido previamente aprobados por la Unidad de Calidad y tener la fecha de caducidad o reanálisis vigente.

**10.2.5.3** Las cantidades a surtir deben ser verificadas antes de su uso en producción y corresponder a la orden de producción o envasado y etiquetado.

**10.2.5.4** Si un componente es removido del contenedor original a otro, el nuevo contenedor debe ser identificado de igual manera.

**10.2.5.5** Los materiales impresos deben ser almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas.

**10.2.5.6** Los insumos surtidos para la fabricación deben estar separados por lote de producto en el que serán utilizados.

#### **10.3** Control de la producción.

**10.3.1** Se debe establecer un sistema para asegurar el control de las etapas críticas del proceso de producción, algunas etapas podrán requerir de supervisión directa para su control.

**10.3.2** Las operaciones de producción se deben realizar por personal calificado y supervisar por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.

**10.3.3** Cada lote de fármaco se debe controlar desde el surtido mediante la orden e instrucciones de producción.

**10.3.4** Antes de iniciar la producción se debe verificar la limpieza de áreas y equipos y, que no exista materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación.

**10.3.5** Todos los equipos y áreas utilizadas, deben ser identificados con los datos del producto, el número de lote y la etapa de producción o establecerse un sistema que evite riesgos de confusión o contaminación cruzada.

**10.3.6** Se deben establecer con base a historial, lotes de prueba o estudios de validación los rendimientos esperados para cada etapa del proceso.

**10.3.7** Se deben investigar las desviaciones a los rendimientos en las etapas críticas del proceso y determinar su impacto en la calidad del producto final.

**10.3.8** Se debe investigar cualquier desviación al proceso de producción y determinar las acciones correctivas o preventivas.

**10.3.9** La adición y el orden de los insumos durante la fabricación debe realizarse y verificarse de acuerdo a las instrucciones de fabricación, en estas instrucciones se deben establecer los controles críticos de proceso y la frecuencia del monitoreo.

**10.3.10** Los controles en proceso se podrán realizar por el personal de producción, éstos deben registrarse en la orden de producción y ser parte del expediente del lote.

**10.3.11** Cuando un producto intermedio no es utilizado inmediatamente, se debe almacenar en condiciones que aseguren su conservación y si se requiere se deberán establecer los controles antes de su utilización en la siguiente etapa.

**10.3.12** Se deben establecer procedimientos para el muestreo de producto en proceso, intermedio y fármaco, el número de contenedores a muestrear, y la cantidad e integridad de material tomado de cada etapa, éstos deben estar basados en criterios estadísticos de variabilidad del componente, niveles de confianza, y la cantidad necesaria para análisis.

**10.3.13** Los procedimientos de muestreo no deben representar un riesgo de contaminación cruzada o contaminación del medio ambiente para el producto a muestrear.

**10.3.14** Mezcla de productos intermedios o fármacos.

**10.3.14.1** Se deben establecer los controles que aseguren la homogeneidad de la mezcla de lotes o fracciones de lotes de productos intermedios o fármacos. Sólo se podrán mezclar lotes o fracciones de lotes de productos intermedios o fármacos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.

**10.3.14.2** Se debe documentar la mezcla de productos intermedios o fármacos asegurando la rastreabilidad de los lotes mezclados, asignando un nuevo número de lote a la mezcla resultante y que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

**10.3.14.3** No se considera mezcla a las fracciones resultantes de una misma etapa de producción que se juntan para efectuar una etapa posterior de producción.

**10.3.14.4** La mezcla entre productos intermedios o fármacos fuera de especificación y aprobados no está permitida.

**10.3.14.5** El mezclado de productos intermedios o fármacos debe validarse cuando las características físicas como la distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, entre otras, sean críticas para el proceso en el que serán utilizados como la fabricación de formas farmacéuticas sólidas o suspensiones.

**10.3.14.6** Se deberá evaluar el impacto del mezclado en la estabilidad del producto intermedio o fármaco y si se requiere deberán realizarse estudios de estabilidad.

**10.3.14.7** Se debe establecer la fecha de caducidad o re análisis del producto intermedio o fármaco con base en la fecha del lote o fracción más antigua utilizada en la mezcla.

**10.3.15** Control de la contaminación.

**10.3.15.1** Se deben establecer medidas durante las operaciones de fabricación que minimicen el riesgo de contaminación cruzada.

**10.3.15.2** En cada etapa del proceso, productos y materiales deben de ser protegidos de contaminación microbiana o de otro tipo.

**10.3.15.3** Se debe asegurar que en las operaciones posteriores a la purificación no se manejan otros fármacos simultáneamente en los mismos equipos o áreas.

**10.3.15.4** El remanente del producto adherido, debe contar con un procedimiento para su manejo que considere como mínimo lo siguiente:

**10.3.15.4.1** Las características del remanente para ser incorporado en alguna etapa del proceso.

**10.3.15.4.2** En ningún caso se podrán utilizar estos remanentes para integrar o integrarse directamente al producto terminado.

**10.3.15.4.3** La rastreabilidad de cada uno de los remanentes.

**10.3.15.4.4** La disposición final de los remanentes, si aplica.

**10.4** Control de la producción de fármacos fabricados por cultivo o fermentación.

**10.4.1** Generalidades.

**10.4.1.1** La fabricación de productos intermedios y fármacos fabricados por cultivo o fermentación implica condiciones y precauciones adicionales por el empleo de organismos vivos, sin embargo se aplican los mismos principios de BPF contenidos en esta Norma. En esta sección abordaremos los procesos que emplean microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos, combinados con métodos físico-químicos para producir fármacos entre los que se encuentran productos de bajo peso molecular como los antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono. Las especificaciones y requerimientos de los procesos de biotecnología estarán establecidos en la Norma correspondiente.

**10.4.2** Cuando sea necesario se deben establecer controles de carga biológica, carga viral y/o endotoxinas en los insumos y en distintas etapas de la fabricación de los fármacos.

**10.4.3** Se deben establecer los controles en el proceso de producción que minimicen el riesgo de contaminación de los equipos, instalaciones y medio ambiente.

**10.4.4.2** Se debe establecer el número de pases entre el banco celular y el producto terminado.

**10.4.4.3** Debe documentarse el origen e historia de los bancos celulares.

**10.4.4.4** Debe documentarse la información sobre estabilidad genética de los bancos celulares.

**10.4.4.5** Se debe demostrar la pureza de los bancos celulares mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de contaminantes celulares.

**10.4.4.6** Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares y de las condiciones de almacenamiento.

**10.4.4.7** Los bancos celulares deben ser mantenidos de forma separada de otros materiales, bajo condiciones de almacenamiento diseñadas con el objetivo de mantener su viabilidad y evitar su contaminación.

**10.4.4.8** Los contenedores de almacenamiento de los bancos celulares y/o lotes semilla deben estar cerrados herméticamente, etiquetados y mantenidos a la temperatura establecida. La temperatura de almacenamiento de los congeladores debe ser registrada de forma continua. Se debe registrar cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome. Así como contar con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación.

**10.4.4.9** El acceso a los bancos celulares y/o lotes semilla debe estar limitado al Personal Autorizado.

**10.4.4.10** Se debe contar con un procedimiento que asegure el control de uso, manejo y mantenimiento de los bancos celulares y/o lotes semilla.

**10.4.5** Los controles en los procesos de fermentación deben incluir al menos:

**10.4.5.1** Contar con un procedimiento para la inoculación y crecimiento del cultivo.

**10.4.5.2** Se deben monitorear los parámetros críticos durante el cultivo celular o fermentación, tales como pH, contenido de oxígeno, velocidad de agitación entre otros.

**10.4.5.3** Se debe monitorear el proceso de crecimiento celular y viabilidad.

**10.4.6** Se deben establecer procedimientos de cosecha.

**10.4.7** Se deben establecer procedimientos de purificación que eliminen células, residuos celulares y componentes provenientes de los insumos utilizados en la fabricación del fármaco.

**10.4.12** Fermentación.

**10.4.12.1** Se debe controlar la adición de los substratos celulares, soluciones amortiguadoras y gases en los procesos de fermentación para minimizar el riesgo de contaminación. Se deben utilizar preferentemente sistemas cerrados.

**10.4.12.2** Cuando un proceso tenga operaciones en ambientes abiertos, estas actividades se deben realizar en cabinas de seguridad o áreas controladas con un control similar al de las cabinas.

**10.4.12.3** El personal de producción debe ser capacitado en el manejo de los cultivos celulares y portar la indumentaria requerida de acuerdo al tipo de producto.

**10.4.12.4** Los equipos utilizados en el cultivo celular y fermentación deben limpiarse y esterilizarse con procedimientos validados.

**10.4.12.5** Si el proceso lo requiere los medios de cultivo se deben esterilizar antes de su uso en un proceso de fermentación.

**10.4.12.6** Se deben establecer procedimientos de desinfección de los equipos utilizados en el proceso de fermentación.

**10.4.12.7** Cuando se detecte un agente contaminante en los equipos utilizados en la fermentación, éste se debe identificar y mantener registro de estos eventos de contaminación.

**10.4.12.8** Cuando se utilicen equipos multiproducto se deben establecer controles que minimicen el riesgo de contaminación cruzada. En estos casos se deberá establecer la producción por campañas.

**10.4.13** Cosecha, aislamiento y purificación.

**10.4.13.1** Las etapas de cosecha, aislamiento y purificación deben validarse y realizarse en instalaciones y equipos diseñados para minimizar los riesgos de contaminación.

**10.4.13.2** Se deben establecer procedimientos para las etapas de cosecha, aislamiento y purificación que aseguren la eliminación o inactivación del organismo productor, la eliminación de los desechos celulares y la eliminación de los componentes del medio de cultivo.

**10.4.13.3** Los equipos utilizados en estas etapas deben limpiarse y descontaminarse después de su uso.

**10.4.13.4** Cuando un proceso tenga operaciones en ambientes abiertos, la purificación se debe realizar en áreas controladas para garantizar que se mantiene la calidad del fármaco.

**10.4.13.5** Si se utiliza un equipo para procesos multiproducto, para las etapas de purificación se debe contar con resinas cromatográficas de uso dedicado y si se requiere realizar análisis para la detección de trazas.

**10.4.14** Remoción e inactivación viral, cuando aplique.

**10.4.14.1** Los procesos de remoción e inactivación viral deberán estar validados.

**10.4.14.2** La validación de estos procesos debe realizarse fuera de las áreas de fabricación.

**10.4.14.3** Cualquier desviación en estos procesos debe ser investigada y se debe evaluar el impacto en la seguridad del producto terminado antes de su liberación.

**10.4.14.4** Para las etapas de inactivación y remoción viral las unidades manejadoras de aire deben ser dedicadas cuando el proceso se encuentre expuesto al ambiente.

**10.4.14.5** Debe existir un sistema para la clara identificación del producto sometido a remoción e inactivación viral- y de los que no han pasado por este proceso.

**10.5** Control de envasado.

**10.5.1** Se debe realizar el envasado de fármacos y productos intermedios en áreas clasificadas conforme al Apéndice Normativo A.

**10.5.2** Los materiales del envase primarios de los productos intermedios o el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes, adsorbentes, de tal manera que puedan afectar la calidad de éstos.

**10.5.3** Los materiales impresos deben ser manejados por separado una vez que han sido destinados a una orden de envasado para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

**10.5.4** No deben envasarse simultáneamente dos o más productos diferentes en una misma área.

**10.5.5** Se debe realizar una conciliación de materiales impresos conforme a cada orden de envasado.

**10.6** Control del etiquetado.

**10.6.1** Se debe contar con procedimientos y registros para la recepción, identificación, muestreo, inspección, liberación, manejo y almacenamiento de las etiquetas y materiales de acondicionamiento.

**10.6.2** Materiales de acondicionamiento.

**10.6.2.1** Los materiales de acondicionamiento deben proteger al fármaco de la contaminación y el deterioro durante el almacenamiento y la traspotación.

**10.6.2.2** Si los envases son reutilizados, éstos deben limpiarse de acuerdo a procedimientos y las etiquetas previas eliminarse.

**10.6.3** Control de etiquetas.

**10.6.3.1** El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas debe estar restringido a Personal Autorizado.

**10.6.3.2** Se debe realizar una conciliación de etiquetas conforme a cada orden de envasado.

**10.6.3.2.3** Se debe investigar y evaluar el impacto de cualquier diferencia en la conciliación de etiquetas. Las conclusiones deben ser aprobadas por la Unidad de Calidad.

**10.6.3.4** Las etiquetas sobrantes ya impresas con el número de lote o cualquier dato específico del lote o partida deben ser destruidas y tener evidencia de esta actividad.

**10.6.3.5** Las etiquetas obsoletas deben ser destruidas y tener evidencia de esta actividad.

**10.6.3.6** La operación de impresión de lote, caducidad u otros datos específicos en la etiqueta deben documentarse.

**10.6.3.7** Se debe realizar una verificación de los datos impresos en las etiquetas contra su especificación.

**10.6.3.8** Se debe incluir una etiqueta impresa en el expediente del lote del fármaco.

**10.6.4** Acondicionamiento y etiquetado.

**10.6.4.1** Deben existir procedimientos para las operaciones de acondicionamiento y etiquetado.

**10.6.4.2** Se debe efectuar el despeje de línea en las áreas de acondicionamiento y etiquetado, para asegurar que no existen materiales ajenos para la operación. Esta operación debe documentarse en el expediente del lote.

**10.6.4.3** Se deben implementar los controles para prevenir la contaminación cruzada en el acondicionamiento y etiquetado.

**10.6.4.4** Debe haber separación física en el acondicionamiento y etiquetado de diferentes lotes de fármacos o productos intermedios.

**10.6.4.5** Las etiquetas de los fármacos o productos intermedios deben indicar al menos el nombre o código identificador, el número de lote del producto, cantidad, fecha de caducidad o reanálisis y las condiciones de almacenamiento, así como el número de recipiente cuando aplique a varios recipientes del mismo lote o partida.

**10.6.4.6** Se deben establecer controles durante el proceso de acondicionamiento y etiquetado, éstos deben documentarse y los resultados deben formar parte del expediente del lote.

**10.6.4.7** Los envases de fármacos o productos intermedios que son transportados fuera del control del fabricante, se deben precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, se podrá poner en alerta al receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

**10.7** Almacenamiento y distribución.

**10.7.1** Se debe contar con instalaciones para almacenar los fármacos y productos intermedios en las condiciones adecuadas y cuando se requiera, contar con condiciones controladas de humedad y temperatura. Se deben conservar registros de humedad y/o temperatura cuando las condiciones de almacenamiento del fármaco o producto intermedio así lo especifiquen.

**10.7.2** Se deben asignar áreas separadas para el almacenamiento de fármacos y productos intermedios en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados del mercado, a no ser que haya un sistema alternativo para impedir su uso no intencionado o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

**10.7.3** Los fármacos y productos intermedios sólo pueden ser liberados para su distribución una vez que han sido aprobados por la Unidad de Calidad y liberados por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada.

**10.7.4** Los fármacos y productos intermedios se deben transportar de manera que no se vea afectada negativamente su calidad.

**10.7.5** Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para fármacos y productos intermedios deberán constar en la etiqueta.

**10.7.6** El fabricante debe asegurar que el transportista contratado para el envío de fármacos y productos intermedios conoce y sigue las instrucciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

**10.8** Rechazo, reproceso, retrabajo, recuperación y devoluciones.

**10.8.1** Rechazo.

**10.8.1.1** Los productos intermedios y fármacos que no cumplan las especificaciones establecidas deben ser identificados y segregados para impedir su utilización indebida.

**10.8.1.2** Se deben investigar las causas y documentar el destino final de los productos intermedios y fármacos que no cumplan las especificaciones establecidas.

**10.8.1.3** Si como resultado de la investigación se determina que un producto intermedio o fármaco puede ser reprocesado o retrabajado, éstos se deben identificar claramente y cumplir al menos las condiciones indicadas en ésta.

**10.8.2** Reproceso.



**10.8.2.1** Que se implementen los controles en proceso que aseguren que la etapa del proceso que se repite no afecta la calidad del producto intermedio o fármaco y que éste cumple las especificaciones establecidas.

**10.8.2.2** Si una etapa del proceso se repite con cierta frecuencia, no se debe considerar como reproceso y deberá incluirse como una etapa más del proceso y documentarse conforme al sistema de control de cambios.

**10.8.2.3** La repetición de una reacción o la reincorporación a una etapa del proceso de un insumo que no haya reaccionado también se considera reproceso y deben establecerse los controles que aseguren que no afecta la calidad del intermedio o fármaco y que éste cumple las especificaciones establecidas.

#### **10.8.3** Retrabajo.

**10.8.3.1** Se debe asegurar que los lotes de fármaco sometidos a retrabajo cumplen con las especificaciones de calidad establecidas y que su estabilidad no se verá afectada, podrá ser necesario realizar estudios de estabilidad.

**10.8.3.2** Se debe comparar el perfil de impurezas de un lote retrabajado contra los lotes producidos de manera regular para asegurar que éste se mantiene conforme a los límites establecidos.

#### **10.8.4** Recuperación de insumos.

**10.8.4.1** Se considera aceptable la recuperación de ciertos insumos utilizados en el proceso de fabricación de intermedios y fármacos, siempre que se asegure que estos insumos recuperados cumplen con las especificaciones establecidas para su reutilización en un nuevo proceso de producción y no afectan la calidad del producto intermedio o fármaco.

**10.8.4.2** Se consideran insumos que pueden ser sujetos a recuperación a los disolventes, reactivos, aguas madres, filtrados, entre otros.

**10.8.4.3** En el caso de la recuperación de disolventes se debe asegurar que éste cumple con las especificaciones de calidades establecidas antes de mezclarse con otros disolventes aprobados no recuperados o para ser utilizados en etapas de proceso.

**10.8.4.4** Se debe establecer un procedimiento para la utilización de insumos recuperados y registrarse en qué proceso están siendo utilizados.

#### **10.8.5** Devoluciones.

**10.8.5.1** Se debe establecer un procedimiento para el manejo de los productos intermedios o fármacos devueltos y determinar el destino final de éstos.

**10.8.5.2** Los productos intermedios o fármacos devueltos no deben ser incorporados a contenedores con productos intermedios o fármacos aprobados.

**10.8.5.3** Cuando exista duda de la calidad de los productos intermedios o fármacos devueltos, éstos deberán reprocesarse, retrabajarse o destruirse.

**10.8.5.4** El reproceso o retrabajo de las devoluciones no podrá ser realizada por los distribuidores.

**10.8.5.5** Se deben llevar registros de los productos intermedios o fármacos devueltos que consideren al menos los datos del cliente que realizó la devolución, nombre del producto intermedio o fármaco devuelto, número de lote, partida, cantidad devuelta y motivo de la devolución.

### **11. Laboratorio de Control de Calidad**

**11.1** Las unidades de calidad de los fabricantes de fármacos deben tener un laboratorio de control de calidad en correspondencia con el tipo de productos que fabrica. La Unidad de Calidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona con la apropiada calificación y experiencia.

**11.2** Deben existir procedimientos para la realización del muestreo, análisis, liberación, registro y resguardo de los datos generados en el laboratorio.

**11.3** El muestreo se debe realizar conforme al numeral 10.2.3 de esta Norma.

**11.4** Se deben conservar muestras de retención de los fármacos en cantidad suficiente para la realización de dos análisis completos de acuerdo a la especificación autorizada.

**11.5** Las muestras de retención deben conservarse en las condiciones establecidas en el expediente del fármaco hasta un año después de la fecha de caducidad o reanálisis del fármaco o hasta 3 años después de la completa distribución del lote, se utilizará el periodo que resulte más largo.

**11.6** Las muestras de retención se deben conservar en envases primarios y de acondicionamiento de las mismas características o equivalentes a las que se acondiciona el fármaco para comercializar.

**11.7** Las especificaciones y métodos de análisis deben corresponder a las autorizadas en el EMSF del fármaco.

**11.8** Las especificaciones de los fármacos y productos intermedios deben establecerse de acuerdo a estándares aceptados y estar en concordancia con el proceso de fabricación.

**11.9** Las especificaciones deben corresponder a la referencia estándar reconocida o cuando éstas no existan de acuerdo a las establecidas por el fabricante, las que corresponden a los fármacos deben incluir un control de impurezas, debe contener la identidad, propiedad analítica cualitativa y concentración de cada impureza. Las impurezas pueden provenir del mismo proceso de fabricación o bien del proceso de degradación del fármaco o los intermedios.

**11.10** Se debe comparar de manera periódica el perfil de impurezas del fármaco y productos intermedios contra datos históricos o los perfiles establecidos en el expediente del fármaco, con la finalidad de detectar cambios en el proceso de fabricación, equipos o insumos utilizados en su fabricación.

**11.11** Si la especificación del fármaco incluye un control microbiológico, se deben establecer los límites de acción para la cuenta total microbiana, microorganismos patógenos y/o endotoxinas.

**11.12** Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones. Este procedimiento debe contemplar al menos el análisis de los datos, determinación de la existencia de un problema significativo que afecte el resultado obtenido, las acciones correctivas y preventivas y las conclusiones.

**11.13** Un nuevo análisis o muestreo debe determinarse después de haber realizado la investigación del resultado fuera de especificación.

**11.14** Las muestras tomadas deben tener una identificación que indique por lo menos: nombre, el número de lote, la fecha de muestreo, las condiciones de almacenamiento y los contenedores de los cuales han sido tomadas las muestras.

**11.15** Las soluciones reactivo, soluciones patrón y medios de cultivo deben ser preparados de acuerdo a un procedimiento, la FEUM y suplementos vigentes. Se debe establecer una fecha límite de uso para estas soluciones cuando aplique.

**11.16** La fecha de caducidad de los reactivos, soluciones patrón y medios de cultivo deberá ser indicado en la etiqueta junto con las condiciones de almacenamiento. Para las soluciones volumétricas se deberá indicar la fecha de valoración, concentración real e indicar la persona que lo preparó.

**11.17** Las sustancias de referencia primaria y secundaria deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar el origen, lote, identificación, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

**11.17.1** En el caso de sustancias controladas, éstas deben registrarse en el libro de control autorizado por la Secretaría.

**11.18** Las sustancias de referencia primaria o patrones primarios se pueden emplear sin analizar si son obtenidos de un proveedor reconocido nacional o internacional.

**11.19** Se puede obtener una sustancia de referencia primaria o patrón primario, cuando no se dispone de un patrón reconocido oficialmente, en este caso se deberá caracterizar esta sustancia y determinar claramente la identidad y pureza de éste.

**11.20** Las sustancias de referencia secundarias o patrones secundarios pueden determinarse a partir de un patrón primario, cada patrón secundario debe evaluarse periódicamente conforme a un procedimiento para asegurar su correcto uso.

**11.21** Los métodos analíticos deben estar validados, cuando se realicen cambios en la metodología se debe realizar una nueva validación.

**11.22** Los registros de los resultados de las pruebas deberán incluir al menos los siguientes datos:

**11.22.1** Nombre del producto, presentación y cuando aplique la concentración.

**11.22.2** Número de lote.

**11.22.3** Nombre del fabricante o proveedor.

**11.22.4** Referencias de las especificaciones y métodos analíticos.

**11.22.5** Resultados de las pruebas, incluyendo observaciones, cálculos, impresos de salidas de equipos.

**11.22.6** La fecha de realización de las pruebas.

**11.22.7** Que persona o personas realizaron las pruebas.

**11.22.8** La persona o personas que supervisaron las pruebas y cálculos.

**11.23** Los certificados de análisis de los fármacos deben contener al menos:

**11.23.1** El nombre del fármaco o producto intermedio cuando aplique, el grado, lote, fecha de liberación, fecha de caducidad o de reanálisis y las pruebas analíticas realizadas conforme a la FEUM o métodos internos, límites de aceptación, resultados y referencias utilizadas.

**11.23.2** Los certificados de análisis deben incluir, nombre, dirección de la planta, teléfono del fabricante, fecha de liberación, fecha de emisión y estar firmados por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero.

**11.23.3** Si el análisis es realizado por un establecimiento distinto al fabricante, éste debe incluir además el nombre, dirección y teléfono de este último.

**11.23.4** Cuando la realización de las pruebas se lleve a cabo por un laboratorio externo autorizado, el certificado de análisis debe incluir además la referencia del certificado de análisis emitido por el laboratorio externo.

**11.24** Se debe realizar la liberación de cada lote de fármaco por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada con base a un procedimiento.

**11.25** Todas las pruebas de control en proceso deberán ser realizadas de acuerdo a los métodos aprobados por la Unidad de Calidad.

**11.26** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente.

**11.27** Se deben establecer fechas de caducidad o de reanálisis de los fármacos y productos intermedios con base en los estudios de estabilidad.

**11.28** Las fechas preliminares de caducidad o de reanálisis pueden estar basadas en estudios con lotes piloto, sin embargo deberán confirmarse con estudios de estabilidad en lotes escala industrial.

**11.29** Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico con los registros correspondientes.

## **12. Contratistas**

**12.1** Se debe establecer un sistema para la evaluación y calificación de los proveedores que realicen alguna etapa de fabricación del fármaco y de los prestadores de servicios de análisis.

**12.2** Los fabricantes y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF definidos en esta Norma y cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables.

**12.3** Se debe establecer un contrato escrito, donde se definan claramente las responsabilidades de ambas partes en cuanto al cumplimiento de las BPF y los requisitos de calidad.

**12.4** El contrato debe permitir al contratante auditar las instalaciones del agente contratado respecto al cumplimiento de BPF y la supervisión de su proceso.

**12.5** No se permite la subcontratación de alguna etapa del proceso o del proceso completo sin previa evaluación y autorización del contratante.

**12.6** El establecimiento contratante debe conservar una copia de los registros generados del proceso contratado y el proveedor debe conservar la documentación original y resguardarla conforme a los criterios establecidos por el contratante.

**12.7** No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos o especificaciones, cualquier cambio debe estar previamente evaluado y aprobado por el contratante.

## **13. Distribuidores**

**13.1** Los distribuidores de fármacos deben contar con establecimiento que cumpla con esta Norma, la FEUM, sus suplementos y las disposiciones jurídicas aplicables.

**13.2** Los distribuidores deben asegurar que se mantiene la rastreabilidad de cada lote del fármaco y deben contar al menos con la siguiente documentación:

**13.2.1** Orden de compra o pedido en original.

**13.2.2** Documentos que demuestren la posesión legal del fármaco para el flete o transporte.

**13.2.3** Factura original.

**13.2.4** Certificado o certificados de análisis originales firmados por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero. El certificado de análisis debe cumplir lo indicado en el numeral 11.25 de esta Norma.

**13.2.5** Certificado de BPF de alguna agencia reconocida por COFEPRIS o el emitido por COFEPRIS.

**13.2.6** Documentos de la recepción del fármaco en sus instalaciones.

**13.3** Sistema de Gestión de Calidad.

**13.3.1** Los distribuidores deben documentar e implementar un Sistema de Gestión de Calidad conforme al numeral 6 de esta Norma, con el alcance y las características que permitan el cumplimiento de las BPF y aseguren la calidad y pureza de los fármacos.

**13.4** Almacenamiento y Reetiquetado.

**13.4.1** El almacenamiento de los fármacos debe realizarse conforme a lo indicado en el numeral 8.2 de esta Norma.

**13.4.2** Se debe contar con un sistema documentado para el reetiquetado que establezca los controles necesarios para garantizar el cumplimiento de las BPF y que evite confusiones, mezclas, pérdidas de identidad o pureza y cualquier desviación que impacte la calidad del fármaco.

**13.4.3** Si el establecimiento realiza el trasvase del producto recibido se debe garantizar que los materiales utilizados son de las mismas características del envase original del fabricante.

**13.4.4** Si el material en el que se realiza el trasvase es de características diferentes al original del fabricante, se debe realizar estudios de estabilidad de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables.

**13.4.5** Para el trasvase de fármacos se requiere contar con las áreas adecuadas y contar con autorización de la Secretaría para la realización de esta actividad.

**13.5** Los distribuidores deben transferir a sus clientes toda la documentación e información recibida del fabricante, referente a la calidad del fármaco.

**13.5** El distribuidor debe proporcionar al cliente el nombre del fabricante original y los números de lote entregados.

**13.6** El distribuidor debe contar con la autorización legal del fabricante original para la comercialización del fármaco.

**13.7** Los distribuidores deben comprar de preferencia a los fabricantes originales los fármacos, cuando esto no se cumpla debe garantizar la rastreabilidad del fármaco y contar con la documentación original requerida en este capítulo.

**13.8** Los distribuidores de fármacos deben contar con un registro de quejas, devoluciones y retiros de producto del mercado.

**13.9** Si derivado de una queja, devolución o retiro de producto del mercado se requiera contar con mayor información o hacerla extensiva a otros lotes de fármaco, se debe realizar una investigación conjunta con el fabricante o incluso con COFEPRIS.

**13.10** La documentación e información recabada derivada de una queja, devolución o retiro de producto debe resguardarse por el distribuidor y debe incluir cualquier respuesta del fabricante original.

**13.11** Los distribuidores deben cumplir con la parte correspondiente del numeral 14 de esta Norma Oficial Mexicana para el retiro de producto del mercado.

**13.12** Las devoluciones deben tratarse como se indica en el numeral 10.8.5 de esta Norma Oficial Mexicana.

#### **14. Quejas y Retiro de Producto del Mercado**

**14.1** Se deben investigar conforme a un procedimiento todas las quejas referentes a la calidad del fármaco, reportadas por vía oral o escrita.

**14.1.1** Cuando se requiera se debe hacer extensiva la investigación a lotes fabricados anteriores o subsecuentes.

**14.2** Se debe llevar un registro de quejas que contenga al menos:

**14.2.1** Nombre, dirección, teléfono o cualquier información de contacto de quien reporta la queja.

**14.2.2** Descripción de la queja.

**14.2.3** Fecha de la queja.

**14.2.4** Acciones correctivas y preventivas llevadas a cabo y quién las realizó.

**14.2.5** Respuesta enviada a quien reportó la queja.

**14.2.6** Conclusiones de la investigación y destino final de lote o lotes del fármaco.

**14.3** Se debe realizar un análisis de las tendencias, frecuencia y motivos de las quejas de calidad reportadas.

**14.3.1** Se deben implementar las medidas correctivas y preventivas que resulten de este análisis.

**14.4** Retiro de Producto del Mercado.

**14.4.1** Se debe establecer un procedimiento para el retiro de producto del mercado, que indique en qué casos se tomará esta decisión y su justificación. Este procedimiento debe involucrar a los distribuidores de los fármacos y definir claramente las responsabilidades del fabricante y del distribuidor.

**14.4.2** El Responsable Sanitario debe designar a la persona responsable de gestionar el proceso de retiro de producto del mercado.

**14.4.3** Se debe determinar el sitio de concentración y el manejo que se dará al producto retirado.

**14.4.4** Se debe informar a la Secretaría de la decisión de retirar un producto del mercado, el fármaco a retirar, los motivos, las cantidades, distribuidores involucrados, fechas de distribución y sitio de concentración del producto retirado.

**14.4.5** Cuando el motivo de retiro de producto del mercado represente un riesgo a la salud de la población, se debe establecer contacto inmediato con la Secretaría para determinar las acciones conducentes.

**14.4.6** La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros, estableciéndose la frecuencia de éstos.

## **15. Fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos**

**15.1** La fabricación de fármacos en investigación para uso en estudios clínicos requiere de requisitos diferenciados en el cumplimiento de las BPF y esto se debe en buena medida a diversos factores como pueden ser información limitada sobre: su actividad y toxicidad, control limitado de operaciones de fabricación, falta de la validación del proceso de fabricación y materiales de envase primarios aun en prueba.

**15.2** Estos factores sin embargo no son limitantes para asegurar que los fármacos usados en investigación clínica cumplan las BPF y tengan las características de calidad esperadas.

**15.3** En este apartado se describen los requisitos diferenciados que deberán observarse en la fabricación de fármacos para uso clínico.

**15.3.1** Los fármacos ya existentes para uso en estudios clínicos se sujetaran al cumplimiento completo de esta Norma.

**15.4** Control de calidad.

**15.4.1** Debido a que el proceso de fabricación puede no estar validado, el control de calidad es relevante para asegurar que cada lote de producto en investigación cumple con las especificaciones establecidas.

**15.4.2** Se deben establecer las responsabilidades de control de calidad para evaluar los insumos utilizados en la fabricación de un fármaco en fase de investigación para asegurar que son adecuados y cumplen con las características de calidad esperadas.

**15.4.3** Podrá existir una Unidad de Calidad específica para los productos en investigación.

**15.4.4** Los insumos utilizados para la fabricación de fármacos en investigación para uso en estudios clínicos, podrán analizarse completamente o realizarse sólo el ensayo de identidad para su uso.

**15.4.5** En los casos en que se determine el uso de un insumo con la aceptación del certificado de calidad del fabricante, se deberá documentar y justificar este uso.

**15.4.6** Se deben conservar muestras de retención de los productos en investigación fabricados en cantidad tal que pueda comprobarse la calidad del mismo.

**15.4.7** Estas muestras deben conservarse en condiciones que aseguren su integridad y al menos dos años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado.

#### **15.5 Documentación.**

**15.5.1** Dentro del sistema de calidad establecido deben ser consideradas las políticas y directrices que apliquen a los fármacos en investigación, con la finalidad de que les aplique los principios básicos de BPF.

**15.5.2** Se deben establecer especificaciones, instrucciones y orden de fabricación para los insumos y fármaco, sin embargo éstas pueden cambiar durante el desarrollo del producto por lo que se debe asegurar que estos cambios se documentan y están disponibles en el historial del producto.

**15.5.3** Se deben tener instrucciones claras de cada etapa de producción, envasado y acondicionamiento.

**15.5.4** Se debe contar con un expediente del fármaco que deberá permanecer actualizado, asegurando la rastreabilidad de los registros anteriores.

**15.5.5** El expediente del fármaco debe incluir especificaciones, referencia a los métodos analíticos utilizados, instrucciones de producción, envasado y acondicionamiento, control en proceso, etiquetas aprobadas, referencia a los protocolos autorizados en el ensayo clínico, acuerdos técnicos de los servicios contratados, resultados de estabilidad, condiciones de almacenamiento y registros de distribución.

**15.5.6** El expediente debe conservarse al menos cinco años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado el producto.

#### **15.6 Personal.**

**15.6.1** Debe existir un responsable de producción y un responsable de calidad que no dependan uno del otro.

**15.6.2** El personal que participa en la producción y control de los fármacos en investigación debe tener la experiencia necesaria para el manejo del fármaco en fase de investigación y estar familiarizado con los principios de las BPF.

#### **15.7 Instalaciones y equipo.**

**15.7.1** La fabricación de fármacos en investigación de alto riesgo o de alta potencia estará sujeta a las condiciones autorizadas en la Licencia Sanitaria.

**15.7.2** Los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación.

**15.7.3** Los equipos utilizados en la fabricación a escala piloto deben estar limpios y deben ser adecuados a las operaciones a realizar.

**15.7.4** Los procedimientos de uso de los equipos y áreas deben garantizar que no existe riesgo para el personal que los utiliza y no representan una fuente de contaminación o contaminación cruzada para el producto a fabricar.

#### **15.8 Producción.**

**15.8.1** Se deben establecer instrucciones específicas para la producción de estos fármacos. Estas instrucciones tendrán información sobre los insumos surtidos para la producción, equipos, instalaciones, operaciones, controles y observaciones científicas registradas durante la producción

**15.8.2** Los rendimientos esperados pueden variar y no será necesaria una investigación para justificar los rendimientos.

#### **15.9 Validación.**

**15.9.1** Se debe validar el proceso de producción cuando se fabriquen lotes con fines comerciales.

**15.10** Liberación de productos en investigación.

**15.10.1** Debe existir un sistema para la liberación de cada lote fabricado de un fármaco en investigación basado en la revisión del expediente de fabricación, controles en proceso, desviaciones o no conformidades.

**15.10.2** El dictamen de liberación debe ser avalado por una persona calificada.

**15.10.3** Los resultados fuera de especificaciones y desviaciones o no conformidades durante la fabricación deben ser investigados.

**15.11** Envasado, etiquetado y distribución.

**15.11.1** Los fármacos en investigación para uso en estudios clínicos deben ser envasados para protegerlos de la alteración, contaminación y daños durante el almacenamiento y envío.

**15.11.2** Deben tener procedimientos o instrucciones para el control del envasado, del etiquetado, y de las operaciones de distribución.

**15.11.3** La etiqueta del fármaco debe indicar que se trata de material en investigación.

**15.12** Retiro de producto.

**15.12.1** Debe existir un procedimiento para el retiro del producto en investigación para uso clínico que describa las responsabilidades de todos los integrantes de la cadena de suministro hasta llegar a la unidad que está utilizando el fármaco, éste debe incluir al fabricante, al patrocinador, al investigador, al monitor clínico y al responsable de la unidad de investigación.

**15.12.2** El fabricante y el patrocinador deben asegurar que todos los involucrados estén capacitados en este procedimiento.

## **16. Destrucción y destino final de residuos**

**16.1** Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.

**16.2** Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

## **17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**17.1** EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. February 2010.

**17.2** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.

**17.3** U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Washington, January 2011.

**17.4** ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (November 2000).

**17.5** ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).

**17.6** ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).

## **18. Bibliografía**

**18.1** Ley General de Salud.

**18.2** Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**18.3** Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

**18.4** Reglamento de Insumos para la Salud.

**18.5** Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**18.6** Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**18.7** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. Ed. México (2009).

**18.8** ISO 9000:2005 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.

**18.9** ISO 9001:2008 Quality management systems-Requirements.

**18.10** ISO 9004:2009 Managing for the sustained success of an organization-A quality management approach.

**18.11** ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness.

**18.12** ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.

**18.13** ISO 14644-3:2005. Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 3: Test methods

**18.14** ISO 14644-4:2001. Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 4: Design, construction and start-up.

**18.15** ISO 14644-5:2004. Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 5: Operations.

**18.16** ISPE. GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2008.

**18.17** Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.

## **19. Observancia**

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

## **20. Vigencia**

Esta Norma entrará en vigor al día siguiente al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

### **TRANSITORIOS**

**PRIMERO.-** Para aquellos establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos comercializados en el país y/o con fines de investigación para uso clínico y almacenes de distribución de fármacos o principios activos, que requieran regularizar sus procesos y no puedan cumplir con la información requerida en esta Norma al momento de su entrada en vigor deberán hacer del conocimiento de la COFEPRIS dicha situación, mediante escrito libre, dentro del plazo de 15 días posteriores a dicha entrada en vigor. Asimismo, contarán con un plazo único de 60 días naturales para realizar las modificaciones, contados a partir del día siguiente a aquél en que presente el escrito de mérito ante COFEPRIS, para realizar las modificaciones que correspondan.

**SEGUNDO.-** Los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, contarán con 180 días a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Norma, para hacer del conocimiento de la COFEPRIS el EMSF a que se refiere el numeral 5.5.1 de esta Norma.

**TERCERO.-** La entrada en vigor de la presente Norma, deja sin efectos la Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de diciembre de 2001.

**CUARTO.-** La entrada en vigor de la presente Norma, deja sin efectos la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000.

Sufragio Efectivo. No Reección.

México, D.F., a 12 de junio de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.



## APÉNDICE NORMATIVO A

Clasificación	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m <sup>3</sup> , tamaño igual o mayor a:			Partículas viables		Presión diferencial y flujo de aire,	Cambios de aire (mínimos) por hora	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estáticas/dinámicas		Frecuencia de monitoreo	(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		0.5 µm	5 µm							
ISO-Clase 5	Envasado/Llenado de principios activos estériles. Pruebas de esterilidad.	3 520 / 3520	29 / 29	CONTINUO/ Durante todo el proceso de un lote	$\leq 1/m^3$ y $\leq 1/placa^b$ y $\leq 1/huella^c$	CONTINUO/ Durante todo el proceso de un lote	$\geq 15$ Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada <sup>d</sup>	n.a.	65% HR	Overol, escafandra, googles cubrezapatos y guantes, estériles para área aséptica.
ISO-Clase 6	Entorno de ISO- Clase 5	35 200 / 3 520 000	0 / 293	c/ 6 meses	$\leq 10/m^3$ y $\leq 5/placa^b$ y $\leq 5/huella^c$	Diaria/Turno de producción	$\geq 15$ Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	70-150	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO-Clase 5
ISO-Clase 7	Mezclado, homogenizado de principios activos estériles.  Purificación de principios activos obtenidos a partir de cultivos celulares/fermentación.  Cuartos vestidores para áreas ISO- Clase 5.	352 000 / 3 520 000	2 930 / 29 300	c/ 6 meses	$\leq 100/m^3$ y $\leq 50/placa^b$	Semanalmente	>10 Pa	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 8	Pasillos a ISO-Clase 7. Cuartos de acceso a las áreas de aisladores.	3 520 000 / n.a.	29 300 / n.a.	c/ 6 meses	$\leq 200/m^3$ y $\leq 100/placa^b$	Mensualmente	De 5 a 10 Pa  Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 9	Mezclado, homogenizado, envasado/llenado de principios activos No estériles.	35 200 000 / n.a.	293 000 / n.a.	Anualmente	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18°C a 25°C	Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes.

